

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат

**На тему : «Таргетные препараты для лечения бронхиальной
астмы»**

Выполнила: ординатор 1 года

Казмерчук Ольга Витальевна

Проверила: к.м.н., доц.

Мамаева Марина Геннадьевна

Оглавление

Актуальность.....	3
Патогенез БА.....	3
Поиск таргетной терапии.....	5
Терапия, направленная на IgE.....	5
Препараты, направленные на рецептор IL-4/IL-13.....	6
Препараты против IL-5.....	6
Разработка новых молекул.....	7
Заключение.....	10
Список литературы.....	11

Актуальность. Бронхиальная астма (БА) – одна из наиболее распространенных хронических патологий среди всего населения планеты, встречающаяся у 300 миллионов человек [1]. Различный возраст пациентов, коморбидные состояния, разнообразие клинических проявлений болезни обуславливают высокие кадровые и финансовые затраты, направленные на персонифицированное достижение контроля симптомов у каждого больного [2]. Безусловно, в 90 % случаев у пациентов диагностирована легкая степень течения БА, однако именно оставшиеся 10 процентов больных притягивают к себе всеобщий интерес разработки максимально эффективных методов лечения и контроля заболевания. Адекватная терапия БА становится крайне важным вопросом с точки зрения общественного здоровья, социального благополучия и качества жизни больных, особенно страдающих тяжелой астмой. В связи с чем, определение фенотипов и эндотипов БА в клинической практике, а так же изучение и определение точных молекул, воздействие на которые приведет к клиническому благополучия людей является основной задачей современной пульмонологии [3-5].

Осознание того, что около половины случаев смерти от обострения БА можно было бы предотвратить, следуя рекомендованным принципам, предполагает, что необходимо более эффективное применение установленных стратегий лечения. Хорошо известно, что исследуемая патология представляет собой заболевание в основе которого лежит хронический воспалительный процесс с эпизодами обострения, что демонстрируют усиление симптомов болезни[6].

Патогенез БА. Патогенез и клинические проявления бронхиальной астмы характеризуются неоднородностью, что выражается в наличии различных эндотипов и фенотипов заболевания [8]. Фенотип включает в свое определение набор клинических и физиологических признаков заболевания, а также патохимические особенности, связанные с клиническими проявлениями, что позволяет выделить фенотипы астмы на молекулярном уровне [9]. Эндотип астмы характеризуется наличием определенного патобиологического паттерна или механизма, в качестве маркеров которых выступают уровень IgE, количество эозинофилов в индуцированной мокроте и FeNO в выдыхаемом воздухе. Все эти молекулы могут стать мишенью для патогенетической терапии заболевания [10].

Для понимания реализующегося каскада патобиохимических реакций при формировании аллергического ответа, разберемся прицельно. Поступая в организм, антиген (АГ) сталкивается с антигенпредставляющими клетками (АПК) – дендритные клетки, натуральные киллеры или макрофаги, чья роль заключается в анализе аминокислотных последовательностей АГ и представления их CD4+- лимфоцитам. Последние могут поляризоваться на различные типы Т-клеток: Th-1, Th-2, Th-17, Th-9 или Th-fn. Безусловно, каждому конкретному Т-лимфоциту присущ свой цитокиновый профиль, в рамках которого и осуществляются функциональные возможности. В рамках реализации аллергического типа воспаления ключевую роль играют Т-хелперы 2 типа, продуцирующие IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 и IL-25. Стоит отметить, что перечисленные эффекторные молекулы экспрессируют не только Th-2 клетки, но и базофилы, тучные клетки, а так же другие типы клеток. IL-4 является основным цитокином в реализации IgE-опосредованного воспаления, так как именно под его

воздействием происходит высвобождением молекул IgE и IgG1 из эозинофилов, базофилов и тучных клеток[54].

Так же ключевым в каскаде реакций является IL-5, в перечень его функций входит активация и рекрутинг эозинофилов в костном мозге, что приводит к их активации и в дальнейшем к миграции клеток в ткани, а так же выбросу IL-4 и IL-13, которые форсируют выброс IL-5, тем самым замыкают цикл патологических процессов, усугубляющих активность цитокинового фона[55].

IL-13 способствует гиперплазии бокаловидных клеток и повышенной секреции слизи. В то время как IL-4 и IL-13 в совокупности играют решающую роль в развитии аллергического паттерна, приводят к нарушению целостности барьера бронхиальной стенки, ремоделированию тканей и формированию фиброза[56-57]. Важно отметить, что оба цитокина стимулируют переключение классов иммуноглобулинов, что приводит не только к высвобождению IgE, но и его связи с Fc-рецептором на мембранах тучных клеток и базофилов. Комплекс АГ и IgE связанный с Fc-рецептором активирует передачу сигналов и ускоряет выброс провоспалительных цитокинов и медиаторов: гистамина, лейкотриенов, простагландинов[58-59].

Существует гипотеза, в которой описана роль эпителиальных цитокинов – IL-25, IL-33, TSLP. Известно, что на эпителии, выстилающем дыхательные пути регистрируются Toll-подобные и NOD – подобные рецепторы, способные распознавать консервативные молекулярные составляющие патогенов и сообщать об экзогенной опасности, вызывая каскад иммунных реакций. Ключевой реакцией взаимодействия патогенов с Toll/NOD- рецепторами является активация секреции различных эфеторных молекул, в том числе TSLP, IL-25 и IL-33, которые могут индуцировать как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции и склонять воспаления к смещению иммунного ответа 2 типа [60-61]. Данные молекулы выступают в качестве соединяющих конструкций между врожденным и адаптивным иммунитетом. Исследования последних лет показывают, что скоординированная активность и перекрестная регуляция между TSLP, IL-25 и IL-33 выступает решающим событием для развития T2-иммунного ответа при БА [62].

Стоит обратить внимание на затронутый выше механизм врожденного иммунитета, реализующийся посредством ILC-2 клеток. Напомним, ILC-клетки являются представителями подмножества лейкоцитов, которые демонстрируют морфологию лимфоидных клеток, но не имеют маркеров происхождения лимфоцитов и рекомбинации VJ, которая отмечается у Т-и В-клеток. Они подразделяются на три группы в зависимости от разновидности их транскрипционного фактора экспрессии и секреции цитокинов: ILC-1s (активируют CD4+ , индуцируют выработку TNF- α ; ILC-2s (посредством взаимодействия GATA-3 фактора и RAR-рецепторов усиливают экспрессию IL-4, IL-5, IL-9, IL-13); и ILC-3s (участвуют в регуляции синтеза IL-17). Несмотря на отсутствие типичных маркеров лимфоидной линии, ILC-2s все еще можно идентифицировать на основе профиля поверхностных молекул, фенотип которых может варьировать от состояния слизистых оболочек или наличия патологической ткани. Отсюда следует, что количество и функция этих клеток могут изменяться при развивающихся патологиях. Верифицировано, что пациенты с аллергической БА имеют более высокую распространенность ILC-2 в крови и продуцируют большее количество IL-5 и IL-13

в ответ на IL-33 или IL-25 по сравнению со здоровыми участниками контрольной группы или пациентами с аллергическим ринитом[63].

Стратификация пациентов по воспалительному эндотипу признана основой для разработки стратегий лечения астмы [11]. Как врожденный, так и адаптивный иммунитет играют важную роль в иммунологических механизмах астмы. У ряда пациентов с астмой наблюдается дисбаланс в системе Т-лимфоцитов, который характеризуется преобладанием ответа Т-хелперных клеток 2 (Th2) над ответом Т-хелперов 1 (Th1). Это основа для выделения эндотипа Th2-высокой БА. Т2- высокий эндотип - это астма, характеризующаяся эозинофильным воспалением как с развитием аллергического компонента, так и без него. Основными клетками, на которых основывается патогенез Т2- высокого эндотипа воспаления являются эозинофилы и различные медиаторы воспаления: IL-13, IL-5, хемокины и цистеиновые лейкотриены, которые являются мощными бронхоконстрикторами [12].

В то же время у некоторых пациентов без атопии и аллергии нет воспаления Th2-типа (эндотип не-T2-high (Th2-низкий) (неэозинофильный)) [13]. Этот фенотип сочетает в себе такие клинические признаки, как ожирение, курение и возраст. Каскад патологических реакций у таких пациентов вызывается не аллергенами, а инфекциями, сигаретным дымом и поллютантами. В развитии Т2-низкого эндотипа ключевую роль играет нарушение регуляции врожденного иммунного ответа, который вызывает нейтрофильное воспаление. Прогрессирование данного эндотип связано с IL-17, который, в свою очередь, может стимулировать возникновение нейтрофильного воспаления бронхиальной стенки путем стимуляции CD4⁺, экспрессирующих CCR6 (Th17) и продуцирующих IL-22, IL-8 и IL-6. Сформированный цитокиновый профиль приводит к формированию гиперчувствительности и ремоделированию дыхательных путей при неатопической БА[14].

Поиск таргетной терапии. Неоднородность БА состоит из многих компонентов, наиболее важными из которых являются иммунные механизмы [15]. В связи с чем, подход «лечение до цели» или «таргетной терапии» стал популярной концепцией в медицинском сообществе нескольких распространенных хронических состояний, включая ревматоидный артрит, сахарный диабет, гипертензию и гиперлипидемию. Применение таргетной терапии к БА преследует три основных цели: устранение симптомов и риска обострения, предотвращение ремоделирования бронхиальной стенки и нормализацию функционального состояния легких [7].

В последние годы эффекторы аллергического и эозинофильного воспаления были в центре внимания исследований с целью их применения в терапии БА. В результате этого исследования было разработано пять одобренных биологических методов лечения пациентов со среднетяжелой и тяжелой аллергической и/или эозинофильной БА, и все они продемонстрировали более высокую эффективность у пациентов с эозинофильным воспалением, чем у пациентов без эозинофильного воспаления [16-18].

Терапия, направленная на IgE. Первым препаратом генно- инженерной терапии БА стал Омализумаб, который нацелен на циркулирующий IgE. Препарат является рекомбинантным гуманизированным антителом против IgE, которое блокирует связывание IgE с его высокоаффинным рецептором. Рецептор IgE с высоким сродством к Fc- рецептору

обнаруживается на тучных клетках и базофилах, его блокирование аллергический ответ, вызываемый гистаминами, лейкотриенами, простагландинами и другими медиаторами.

Омализумаб был впервые показан для уменьшения обострений астмы у пациентов с аллергической астмой во время стабильной фазы ИГКС с последующей фазой снижения уровня кортикостероидов [40,41]. Последующее большое проспективное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (EXTRA) показало, что омализумаб также снижает частоту обострений у пациентов с более тяжелой астмой [42]. В этом исследовании с участием 850 пациентов с тяжелой астмой (17% из которых принимали стабильные дозы пероральных кортикостероидов) группа омализумаба (через 48 недель) показала снижение обострений на 25%, улучшение показателей по опроснику качества жизни при астме, снижение средней суточной дозы КДБА [43]. После публикации этого исследования омализумаб был одобрен для использования у пациентов с персистирующей астмой средней и тяжелой степени тяжести с положительными результатами кожных тестов по крайней мере на 1 постоянный аллерген и общим уровнем IgE в сыворотке от 30 до 700 IU / мл. Апостериорный анализ этого исследования показал, что пациенты с повышенными биомаркерами 2 типа, включая эозинофилы в крови, фракционный оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и сывороточный периостин, продемонстрировали наибольшее сокращение обострений астмы [44].

Препараты, направленные на рецептор IL-4/IL-13. IL-4 и IL-13 имеют некоторые структурные сходства, и они связывают рецепторный комплекс IL-4R α / IL-13R α 1, который затем активирует фактор транскрипции STAT-6 [28]. Дупилумаб представляет собой полностью гуманизированное АТ против цепи IL-4R α , общего рецепторного компонента для IL-4 и IL-13. Он сочетается не только с IL-13R α 1, но и с IL-2R γ . Теоретически подавление передачи сигнала IL-4 дупилумабом происходит из-за блокирования комплекса IL-4R α / IL-2R γ , а также комплекса IL-4R α / IL-13R α 1. Исследования применения дупилумаба показали обнадеживающие результаты, которые подтверждают значительную патогенную роль как IL-4, так и IL-13 в стойкой эозинофильной астме от средней до тяжелой степени. Таким образом, нацеливание на оба цитокина оказывается более эффективным, чем ингибирование любого из них по отдельности[29].

Препараты против IL-5. Человеческое антитело против IL-5, меполизумаб, было разработано на основе его способности снижать рекрутинг эозинофилов в дыхательных путях после провокации аллергеном у животных[31]. В недавнем метаанализе было показано, что меполизумаб снижает количество эозинофилов в мокроте и крови субъектов, но не влияет на другие конечные точки, такие как ОФВ₁, ПСВ или гистамин PC20 [32]. Однако исследование DREAM (меполизумаб для лечения тяжелой эозинофильной астмы), многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, продемонстрировало снижение частоты обострений в группе лечения, предполагая, что это может обеспечить улучшение качества жизни.

Следующим препаратом, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, направленное на IL-5 стал Реслизумаб. Его вводят внутривенно и дозируют в зависимости от веса, 3,0 мг / кг. В раннем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 106 пациентов с тяжелой астмой, плохо контролировавшихся с помощью ИГКС

в высоких дозах в комбинации как минимум с 1 другим агентом и с эозинофилами в мокроте 3% или более, были рандомизированы в группу реслизумаба. инфузия против плацебо. Было обнаружено, что в группе реслизумаба наблюдалось значительное улучшение результатов опросника по контролю над астмой (ACQ-5) и уменьшение обострений астмы (8% против 19%) по сравнению с группой плацебо [45].

Учитывая этот многообещающий результат, были проведены более крупные рандомизированные контрольные клинические испытания III фазы Castro et al затем включили пациентов с неадекватно контролируемой астмой, получающих средние и высокие дозы ИГКС, с как минимум 1 обострением в предыдущем году, с как минимум 3% эозинофилов в мокроте. Группа реслизумаба показала значительное снижение обострений астмы (50-59%), улучшение ОФВ₁ и улучшение показателей качества жизни больных БА. Как и в предыдущих исследованиях, уровень эозинофилов в крови также был значительно снижен в группе реслизумаба при первой промежуточной проверке через 4 недели. Было отмечено, что они вернулись через 90 дней после последней инфузии, что позволяет предположить, что введение этой терапии может потребоваться в течение длительного времени [46]. В январе 2018 года компания Teva Pharmaceuticals объявила, что эти испытания не достигли своих основных конечных точек, но при подкожном введении лекарства не было выявлено никаких новых проблем с безопасностью [46].

Очередной биологический агент против IL-5, бенрализумаб, был одобрен для дополнительной поддержки при тяжелой эозинофильной астме в ноябре 2017 года. В отличие от меполизумаба и реслизумаба, бенрализумаб нацелен на IL-5R α , который находится на поверхности эозинофилов и базофилов. Когда бенрализумаб связывается с рецептором, он вызывает апоптоз связанной клетки за счет активности натуральных киллеров [47].

Было проведено два крупных исследования III фазы. Bleecker et al. (SIRROCO) и FitzGerald et al (CALIMA) изучали годовую частоту обострений астмы у плохо контролируемых пациентов с астмой на высоких дозах ИКС и ДДБА. Пациенты были разделены на группы с высокой (более 300 клеток / мкл) и низкой (менее 300 клеток / мкл) группами периферической эозинофилии. Было обнаружено, что в группе с высоким содержанием эозинофилов прием дозы через 4 недели и через 8 недель значительно снизил ежегодную частоту обострений астм. Кроме того, оба исследования показали, что в группе с высоким содержанием эозинофилов, получавшей любой из режимов дозирования бенрализумаба, эозинофилы в крови были снижены до 0 клеток / мкл к 4-й неделе, тогда как уровни эозинофилов в крови в группе плацебо оставались неизменными [48].

Разработка новых молекул. Эффекторные молекулы - IL-4 и IL-13, имеющие общий рецептор, важны для накопления эозинофилов и являются ключевыми факторами синтеза IgE В-клеткам [19]. Также они способствуют выработке слизи, бронхиальному фиброзу и повышенной чувствительности дыхательных путей при БА [20]. Повышенные уровни IL-13 были зарегистрированы в биоптатах мокроты и бронхов у больных БА, что коррелировало с увеличением количества эозинофилов [21]. Тралокинумаб (CAT-354-MedImmune) представляет собой инъекционное гуманизированное АТ IgG4 против IL-13 для потенциального лечения астмы. В исследовании оценивалось влияние подкожного тралокинумаба (150, 300 или 600 мг) или плацебо у 194 взрослых с неконтролируемой БА

средней и тяжелой степени тяжести, которые продолжали прием своей базисной терапии [24]. По сравнению с плацебо наблюдалось улучшение функции легких, сократилось использование КДБА.

Рандомизированное многоцентровое исследование биологического лебрикизумаба против IL-13 (Genentech / Chugai Pharmaceutical) продемонстрировало значительное улучшение функции легких у пациентов с недостаточно контролируемой астмой, но только в подгруппе, определенной на основе высоких уровней периостина в сыворотке [25]. Последний представляет собой белок внеклеточного матрикса, высвобождающийся эпителиальными клетками дыхательных путей, стимулированными ИЛ-13 [26], который, как было показано, имеет потенциал в качестве системного биомаркера эозинофилии дыхательных путей у пациентов с БА [27]. FeNO в выдыхаемом воздухе также служил провоспалительным биомаркером, хотя и менее специфичным маркером. Анализ показал, что пациенты, получавшие лебрикизумаб со значениями FeNO выше медианы группы, демонстрировали большее улучшение ОФВ₁, чем пациенты с более низкими уровнями. Авторы исследований пришли к выводу, что применение лебрикизумаба может улучшить контроль заболевания, но лечение этим биологическим препаратом не будет лучше, чем использование ИГКС у этих пациентов.

Моноклональные антитела к IL-4 эффективны для блокирования аллергической реакции дыхательных путей. Зарубежными коллегами было показано, что разработка рекомбинантного человеческого IL-4, питракинры, блокирует связывание как IL-4, так и IL-13 с IL-4R α / IL-13R α 1, что приводит к повышению ОФВ₁ после провокации аллергеном и снижению потребности в спасательных препаратах при заражении. люди испытываемые [30].

В клинических испытаниях было показано, что гуманизированное моноклональное антитело против IL-9 MEDI-528 имеет приемлемый профиль безопасности с тенденцией к менее частым обострениям в группе лечения [33]. Пока еще проводятся дальнейшие исследования, MEDI-528 смог снизить Th2-ассоциированные цитокины IL-4, IL-5 и IL-13, а также количество эозинофилов и лимфоцитов в бронхо – альвеолярном лаваже на мышинной модели.

Связанный с Th17 цитокин IL-17 представляет собой еще одну интересную мишень. Было показано, что использование антитела против ИЛ-17 блокирует эффекты ИЛ-17 после заражения аллергеном на мышинной модели, где в бронхо – альвеолярном лаваже у обработанных животных обнаруживали пониженные уровни эозинофилов, лимфоцитов и нейтрофилов [34]. Лечение антителом против IL-17 снижает уровни IL-4, IL-5 и IL-13 [35]. Было показано, что блокировка выработки IL-17 клетками Th17 с использованием антитела против IL-23 эффективно в снижении рекрутинг нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов в дыхательных путях. Использование как анти-IL-17, так и анти-IL-23 АТ у людей в настоящее время проходит в клинических испытаниях для других иммуноопосредованных заболеваний, таких как болезнь Крона и ревматоидный артрит, и, вероятно, станет будущей мишенью для лечения БА [36].

IL-33 может усиливать Th2-ответы за счет повышенной экспрессии IL-5 и IL-13, что приводит к притоку эозинофилов и продукции IgE. Лечение моноклональным антителом к IL-33 на мышинной модели аллергического заболевания дыхательных путей ослабляет эти

особенности; однако его роль в развитии аллергических заболеваний дыхательных путей человека еще предстоит определить [37].

Нацеливание на рецепторы, ответственные за передачу информации воспалительным клеткам, является альтернативным путем, который исследуется для лечения БА. Хемокиновые рецепторы CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5 и CCR8 участвуют в аллергических заболеваниях дыхательных путей благодаря их взаимодействиям с хемокиновыми лигандами, экспрессируемыми тучными клетками, эозинофилами и Т-хелперами лимфоцитами среди других клеток, участвующих в воспалительной реакции [38]. Наиболее многообещающий из них, CCR3, экспрессирующийся в основном на эозинофилах, является единственным хемокиновым рецептором, антагонист которого был разработан и испытан в клинических испытаниях. К сожалению, несмотря на демонстрацию безопасности, он не показал эффективности в клинических испытаниях фазы III для лечения аллергического ринита [39].

Рецептор 2 простагландина D_2 также стал целевой областью интереса при астме, учитывая его роль в пути Th2. Рецептор DP_2 (также известный как CRTH2) опосредует миграцию клеток Th2, стимулирует выработку IL-4, IL-5 и IL-13 и задерживает апоптоз клетки Th2. Рецептор DP_2 также находится на поверхности эозинофилов и опосредует дегрануляцию и хемотаксис эозинофилов. Февипипрант является селективным и мощным антагонистом рецептора DP_2 . Февипипрант изучался в небольшом одноцентровом рандомизированном исследовании с участием 61 пациента с астмой с минимум 2% эозинофилов мокроты и по меньшей мере одним тяжелым обострением, требующим системных кортикостероидов [49]. При ежедневном пероральном приеме в группе февипипранта отмечалось значительное снижение уровня эозинофилов в мокроте, в 4,5 раза меньше, чем в группе плацебо. Февипипрант также значительно улучшал постбронходилататорный ОФВ₁ и имел благоприятный профиль безопасности; дальнейшие исследования фазы III продолжаются [50].

Так же интерес был проявлен к стромальному лимфопоэтину тимуса (TSLP) в качестве мишени для биологической терапии астмы. Тимический стромальный лимфопоэтин 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 по сравнению со здоровыми [51]. Тезепелумаб - это гуманизированное моноклональное антитело, которое связывает TSLP и предотвращает взаимодействие с его рецептором. Использование тезепелумаба в дозе 70 мг каждые 4 недели, 210 мг каждые 4 недели или 280 мг каждые 2 недели привело к статистически значимому снижению годовых показателей обострения астмы на 52 неделе по сравнению с плацебо, независимо от исходного уровня эозинофилов в крови. Значительное и стойкое снижение количества эозинофилов в крови, уровней FeNO и общего сывороточного IgE было отмечено во всех группах тезепелумаба после начала лечения. Снижение, наблюдаемое во всех трех этих биомаркерах, указывает на активность антитела TSLP, оказывающего влияние на IL-4, IL-5 и IL-13, и, следовательно, может принести больше пользы, чем биологические препараты, нацеленные только на 1 цитокин T2 – иммунного ответа. Эти данные свидетельствуют о

потенциальной эффективности тезепелумаба также при астме с низким уровнем T2- ответа [52].

Стоит отметить, что все одобренные биопрепараты и большинство биопрепаратов, находящихся в настоящее время в разработке, сосредоточены на T2- иммунном ответа. Безусловно, существует огромный пул пациентов, у которых регистрируется другой тип воспаления. У этих пациентов есть альтернативные эндотипы астмы, включая нейтрофильную, смешанную воспалительную или малогранулоцитарную, при которой отсутствует значительное нейтрофильное или эозинофильное воспаление. Считается, что у этих пациентов ремоделирование дыхательных путей и гиперреактивность дыхательных путей вызваны повышенным уровнем тучных клеток в дыхательных путях. Триптаза является маркером нагрузки тучными клетками, и было показано, что уровни триптазы более повышены у пациентов с трудно контролируемой астмой по сравнению с пациентами с хорошо контролируемой астмой, что делает его еще одной мишенью для терапии. [53].

Заключение. Безусловно, определение показаний к назначению генно – инженерно биологической терапии является непростой задачей. После постановки диагноза тяжелой астмы необходимо определить эндотип, который сможет помочь в определении конкретного препарата. Выбор правильного лекарства должен зависеть от правильного диагноза тяжелой астмы, понимания эндотипа пациента и учета специфических для пациента факторов. Несмотря на быстрое развитие знаний в области биологии при астме, необходимо многое понять в отношении патофизиологии астмы для разработки новых целевых методов лечения, а также показаний к применению, безопасности и эффективности доступных в настоящее время методов лечения.

Список литературы

1. Дж. Коррен, «Фенотипы и эндотипы астмы: развивающаяся парадигма классификации», *Discovery Medicine*, vol. 15, нет. 83. С. 243–249, 2013. Посмотреть: Google Scholar
2. М. Масоли, Д. Фабиан, С. Холт и Р. Бизли, «Глобальное бремя астмы: краткое изложение отчета комитета GINA по распространению», *Аллергия: Европейский журнал аллергии и клинической иммунологии*, вып. 59, нет. 5. С. 469–478, 2004.
3. П. Дж. Барнс и И. М. Адкок, «Устойчивость к глюкокортикоидам при воспалительных заболеваниях», *The Lancet*, vol. 373, нет. 9678, с. 1905–1917, 2009.
4. А. Н. Пеппер, Х. Ренц, Т.Б. Казале и Х. Гарн, «Биологическая терапия и новые молекулярные мишени тяжелой астмы», *Журнал аллергии и клинической иммунологии: на практике*, вып. 5, вып. 4. С. 909–916, 2017
5. J. Lötvall, CA Akdis, LB Bacharier et al., «Эндотипы астмы: новый подход к классификации патологических состояний в рамках астматического синдрома», *Журнал аллергии и клинической иммунологии*, вып. 127, нет. 2. С. 355–360, 2011.
6. Карр Т.Ф., Зеки А.А. и М. Крафт, «Эозинофильная и неэозинофильная астма», *Американский журнал респираторной медицины и реанимации*, вып. 197, нет. 1. С. 22–37, 2018
7. L. J. Nannini et al. Treat to target approach for asthma/Received 02 Feb 2019, Accepted 03 Mar 2019, Published online: 23 Mar 2019 p 687-690
8. M. J. Leckie, A. Ten Brinke, J. Khan et al., “Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response,” *The Lancet*, vol. 356, pp. 2144–2148, 2000.
9. J. C. Kips, B. J. O'Connor, S. J. Langley et al., “Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: A pilot study,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 167, no. 12, pp. 1655–1659, 2003.
10. P. Halder, C. E. Brightling, B. Hargadon et al., “Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 10, pp. 973–984, 2009.
11. P. Nair, M. M. M. Pizzichini, M. Kjarsgaard et al., “Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 10, pp. 985–993, 2009.
12. P. Nair, “Anti-interleukin-5 monoclonal antibody to treat severe eosinophilic asthma,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 13, pp. 1249–1251, 2014.
13. P. Flood-Page, C. Swenson, I. Faierman et al., “A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 176, no. 11, pp. 1062–1071, 2007.
14. M. Khorasanizadeh, M. Eskian, A. H. Assa'ad, C. A. Camargo Jr., and N. Rezaei, “Efficacy and Safety of Benralizumab, a Monoclonal Antibody against IL-5R α , in Uncontrolled

Eosinophilic Asthma,” *International Reviews of Immunology*, vol. 35, no. 4, pp. 294–311, 2016.

15. M. P. Giannetti and J. C. Cardet, “Interleukin-5 antagonists usher in a new generation of asthma therapy,” *Current Allergy and Asthma Reports*, vol. 16, no. 11, article 80, 2016.1
16. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD003559.
17. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD010834.
18. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma*. 2019;56(10):1110–1119.
19. Walsh GM. Tralokinumab, an anti-IL-13 mAb for the potential treatment of asthma and COPD. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:1305–12
20. May R, Monk P, Cohen E, et al. Preclinical development of CAT-354, an IL-13-neutralising antibody, for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Br J Pharmacol* 2012;166:177–93
21. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013;4:330–8
22. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088–98
23. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroidrefractory Asthma (BOBCAT) Study Group. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:647–54
24. Noonan M, Korenblat P, Mosesova S, et al. Dose-ranging study of lebrikizumab in asthmatic patients not receiving inhaled steroids. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(3):567–74
25. Diamant Z, Gauvreau GM, Cockcroft DW, et al. Inhaled allergen bronchoprovocation tests. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1045–55
26. Scheerens H, Arron JR, Zheng Y, et al. The effects of lebrikizumab in patients with mild asthma following whole lung allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 2014;44:38–46
27. Jiang H, Harris MB, Rothman P. IL-4/IL-13 signalling beyond JAK/STAT. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1063–70
28. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368(26):2455–66
29. Wechsler ME, Inhibiting IL-4 and IL-13 in difficult-to-control asthma. *N Engl J Med* 2013;368(26):2511–13
30. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007; 370: 1422– 1431.
31. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368: 2455– 2466.

32. Garlisi CG, Kung TT, Wang P, Minnicozzi M, Umland SP, Chapman RW et al. Effects of chronic anti-interleukin-5 monoclonal antibody treatment in a murine model of pulmonary inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 248– 255.
33. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS ONE* 2013; 8: e59872.
34. Parker JM, Oh CK, LaForce C, Miller SD, Pearlman DS, Le C et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 14.
35. Cheng G, Arima M, Honda K, Hirata H, Eda F, Yoshida N et al. Anti-interleukin-9 antibody treatment inhibits airway inflammation and hyperreactivity in mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 409– 416.
36. Yang G, Li L, Volk A, Emmell E, Petley T, Giles-Komar J et al. Therapeutic dosing with anti-interleukin-13 monoclonal antibody inhibits asthma progression in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 313: 8– 15.
37. Singh D, Kane B, Molfino NA, Faggioni R, Roskos L, Woodcock A. A phase 1 study evaluating the pharmacokinetics, safety and tolerability of repeat dosing with a human IL-13 antibody (CAT-354) in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 3.
38. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1088– 1098.
39. Laviolette M, Gossage D, Gauvreau G et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 1086-1096
40. Fajt ML, Wenzel SE/ 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: 299-310
41. Flood-Page P, Gwenson C, Faierman I et al./A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma./ *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 1062-1071
42. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB et al./Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway./ *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 199-204
43. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J et al./Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response./ *Lancet*. 2000; 356: 2144-2148
44. Pavord I, Korn S, Howarth P et al./ Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial./ *Lancet*. 2012; 380: 651-659
45. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al./ Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma./ *N Engl Med*. 2014; 371: 1198-1207
46. Castro M, Mathur S, Hargreave F et al./ Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. / *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 1125-1132
47. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME 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: 355-366

48. Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M et al./ Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab./ *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197: 38-46
49. Teva Announces Top-Line Results from Phase III Studies of Subcutaneously Administered Reslizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma
50. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P et al/ Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial./ *Lancet*. 2016; 388: 2115-2127
51. FitzGerald JM, 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: 2128-2141
52. Parulekar AD, Diamant Z, Hanania NA/Role of biologics targeting type 2 airway inflammation in asthma: what have we learned so far?/*Curr Opin Pulm Med*. 2017; 23: 3-11
53. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al/International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma./ *Eur Respir J*. 2014; 43: 343-373
54. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2008;118:3546-3556.
55. Wills-Karp M, Finkelman FD. Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways. *Sci Signal*. 2008;1:55.
56. Hammad H, de Heer HJ, Soullie T, Hoogsteden HC, Trottein F, Lambrecht BN. Prostaglandin D2 inhibits airway dendritic cell migration and function in steady state conditions by selective activation of the D prostanoid receptor 1. *J Immunol*. 2003;171:3936–3940.
57. Faveeuw C, Gosset P, Bureau F, et al. Prostaglandin D2 inhibits the production of interleukin-12 in murine dendritic cells through multiple signaling pathways. *Eur J Immunol*. 2003;33:889–898.
58. Gosset P, Pichavant M, Faveeuw C, Bureau F, Tonnel AB, Trottein F. Prostaglandin D2 affects the differentiation and functions of human dendritic cells: impact on the T cell response. *Eur J Immunol*. 2005;35:1491–1500.
59. Tanaka K, Hirai H, Takano S, Nakamura M, Nagata K. Effects of prostaglandin D2 on helper T cell functions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;316:1009–1014.
60. Xinni Xu, Sietze Reitsma, De Yun Wang, Wytske J. Fokkens, Highlights in the advances of chronic rhinosinusitis, *Allergy*, 10.1111/all.14892, 0, 0, (2021).
61. Koichiro Asano, Shigeharu Ueki, Mayumi Tamari, Yoshimasa Imoto, Shigeharu Fujieda, Masami Taniguchi, Adult-onset eosinophilic airway diseases, *Allergy*, 10.1111/all.14620, 75, 12, (3087-3099), (2020).
62. Vinall SL, Townsend ER, Pettipher R. A paracrine role for chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper type 2 cells (CRTH2) in mediating chemotactic activation of CRTH2+ CD4+ T helper type 2 lymphocytes. *Immunology*. 2007;121:577–584
63. Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, Kita H. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 671– 678.

