

Организация биологической терапии пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой в Красноярском крае

И.В.Демко, Е.А.Собко, А.Ю.Крапошина ✉, Н.А.Шестакова

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

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

Резюме

Время тяжелой бронхиальной астмы (БА), которая остается неконтролируемой, несмотря на использование оптимальной базисной терапии, весьма существенно, при этом заболевании требуется значительное вложение денежных средств. Тяжелая БА (ТБА) представляет собой гетерогенное заболевание дыхательных путей, патофизиологические механизмы воспаления при этом весьма сложны и в целом подразделяются на 2 типа: эозинофильное и неэозинофильное. **Целью** работы явился анализ данных литературы по применению таргетной генно-инженерной терапии у больных ТБА и организации иммунобиологической терапии на территории Красноярского края. При лечении тяжелой эозинофильной БА (ТЭБА), установленной на основе фенотипирования, доказана эффективность таргетных препаратов, рекомендуемых всеми современными руководствами по лечению ТБА. В настоящее время в мире одобрено несколько биологических препаратов для лечения ТЭБА, нацеленных на конкретные эндотипы и фенотипы. Это антитела, связывающие иммуноглобулин Е (омализумаб), антагонисты интерлейкина-5 (меполизумаб, реслизумаб) и его рецептора (бенрализумаб), а также антитела, избирательно связывающиеся с рецепторами IL-4 и IL-13 (дупилумаб). Терапия эозинофильного воспаления представляет собой относительно новое направление лечения БА, при этом важно понимать их долгосрочную эффективность и безопасность. **Заключение.** Важным является выявление пациентов с ТЭБА из общей когорты больных БА, своевременное направление их к специалистам, у которых имеется возможность и опыт назначения данной терапии, правильный выбор препарата и динамическое наблюдение в процессе лечения. В статье приведены данные об организации биологической терапии пациентов с ТЭБА в Красноярском крае.

Ключевые слова: тяжелая эозинофильная бронхиальная астма, фенотип, эндотип, воспаление, таргетная терапия, бенрализумаб.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования и спонсорской поддержки при проведении исследования.

Благодарности. Статья размещена при поддержке компании FORMED.

© Демко И.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Шестакова Н.А. Организация биологической терапии пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой в Красноярском крае. *Пульмонология*. 2023; 33 (1): 119–127. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-119-127

Organization of biological therapy for patients with severe eosinophilic bronchial asthma in the Krasnoyarsk region

Irina V. Demko, Elena A. Sobko, Angelina Yu. Kraposhina ✉, Natalia A. Shestakova

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

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

Abstract

Patients with severe bronchial asthma, which remains uncontrolled despite the optimal basic therapy, carry a significant healthcare burden and require substantial financial investments. Severe asthma is a heterogeneous airway disease with complex pathophysiological mechanisms that can be broadly divided into inflammatory pathways with eosinophilic and non-eosinophilic inflammation. **Aim.** This study aimed to analyze the literature data on the use of targeted genetic engineering therapy in patients with severe bronchial asthma, as well as to analyze the organization of immunobiological therapy in the Krasnoyarsk Territory. The addition of targeted drugs for severe eosinophilic bronchial asthma based on phenotyping has proven to be effective and is recommended by all current guidelines. Today, several biologics targeting specific endotypes and phenotypes has been approved for the treatment of severe eosinophilic asthma worldwide. These are antibodies binding immunoglobulin E (omalizumab), antagonists of interleukin-5 (mepolizumab, reslizumab) and its receptor (benralizumab), as well as antibodies selectively binding to the IL-4 and IL-13 receptors (dupilumab). Eosinophilic inflammation therapy is a relatively new direction of asthma treatment, and understanding its long-term efficacy and safety is important. **Conclusion.** It is essential to differentiate patients with severe eosinophilic asthma from the general cohort of asthma patients, timely refer them to specialists who can prescribe this therapy and have experience with it, select the drug correctly, and monitor the patients during the treatment. This article describes organization of biological therapy for patients with severe eosinophilic bronchial asthma in the Krasnoyarsk Territory.

Key words: severe eosinophilic bronchial asthma, phenotype, endotype, inflammation, targeted therapy, benralizumab.

Conflict of interests. No conflict of interest declared by the authors.

Funding. The authors declare no funding and sponsorship for this study.

Acknowledgments. The article was posted with the support of FORMED.

© Demko I.V. et al., 2023

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей. В мире БА страдают около 315 млн человек [1].

Согласно определению Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2022), тяжелая БА (ТБА) – это БА, которая остается неконтролируемой при использовании оптимальной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) / длительно действующими β_2 -агонистами адrenoрецепторов при условии коррекции сопутствующих факторов, а также такая БА, течение которой ухудшается при снижении высоких доз иГКС [2]. Распространенность ТБА оценивается в 3–10 %, однако именно на пациентов этой группы затрачивается бо́льшая часть средств, выделяемых для лечения БА в целом. Для верификации диагноза ТБА необходимо исключить модифицируемые факторы риска отсутствия контроля – низкую приверженность назначенной базисной терапии, неправильную технику ингаляции, альтернативные диагнозы и неконтролируемые сопутствующие заболевания.

Важной характеристикой тяжелой БА являются частые и тяжелые обострения и госпитализация по этому поводу (определяемые как поступление в стационар и / или обследование и лечение в медицинском учреждении в течение ≥ 24 ч) [3, 4]. По данным исследований показано, что больные ТБА по сравнению с пациентами с легкой и среднетяжелой БА в 15 раз чаще обращаются за неотложной помощью и в 20 раз чаще попадают в стационар [5]. Социально-экономическое бремя ТБА обуславливает необходимость разработки альтернативных методов лечения, применение которых делает возможным модифицировать течение заболевания. Такой болезнью-модифицирующий подход основывается на принципах персонализированной медицины, что определяет необходимость выделения подтипов БА по фенотипу на основе клинических, функциональных параметров или характеру воспаления [6, 7].

Целью работы явился анализ данных литературы по применению таргетной генно-инженерной терапии у больных ТБА и организации иммунобиологической терапии на территории Красноярского края.

Фенотип отражает внешние характеристики болезни и, по сути, представляет собой клинический «портрет» пациента. Примечательно, что у большинства больных могут регистрироваться признаки различных фенотипов; также известно, что фенотип БА может изменяться с течением времени. Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2022), наиболее распространенными фенотипами БА являются аллергическая БА, неаллергическая БА, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей, БА с ожирением [2].

Основу выделения эндотипов у пациентов с ТБА составляют патофизиологические и молекулярные особенности заболевания. Все многообразие иммунопатологических механизмов сводится к 2 основным эндотипам – БА с высоким уровнем Т2-воспаления и БА с низким уровнем Т2-воспаления. Т2-эндотип является наиболее распространенным и изученным. Выделены ключевые молекулы, определяющие развитие воспаления в том или ином случае. Запуск патологического каскада осуществляется в результате взаимодействия эпителия дыхательных путей с факторами внешней среды и, как следствие, синтеза эпителиальными клетками сигнальных веществ – аларминов (интерлейкинов (IL)-33, -25, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP)).

Известно, что ведущая роль в активации механизмов адаптивного иммунитета отводится TSLP, в то время как IL-33 и IL-25 в большей мере отвечают за активацию врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2-клеток), являющихся частью врожденного иммунитета. TSLP играет ключевую роль в воспалении дыхательных путей, регулируя как Th1, так и Th2 пути [8, 9]. Для активации ILC2-клеток не требуется антигенной стимуляции. Так, развитие воспаления может провоцироваться воздействием неспецифических триггеров, таких как курение, поллютанты, вирусы, что характерно для неаллергической ТБА. Th2-ассоциированный и ILC2-ассоциированный каскады не являются взаимоисключающими, а наоборот, могут усиливать друг друга. Результатом активации клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета является гиперпродукция цитокинов IL4, IL-5 и IL-13. В случае аллергической ТБА отдельная роль отводится IL-9 (является фактором роста тучных клеток) и иммуноглобулину (Ig) E (опосредует активацию тучных клеток с последующим выбросом большого количества провоспалительных медиаторов). Также при аллергическом воспалении значительную роль играет IL-4, отвечающий за дифференцировку наивных Th0 в Th2-лимфоциты, а также за переключение продукции Ig B-лимфоцитами с IgM на IgE. Значение IL-13 велико во многих аспектах патогенеза БА, таких как переключение продукции антител B-лимфоцитами с IgM на IgE, гиперсекреция слизи, гиперплазия бокаловидных клеток и бронхиальная гиперреактивность. IL-5, обеспечивающий рекрутинг и выживаемость эозинофилов, в большей мере продуцируется ILC2-клетками и таким образом играют ведущую роль в развитии воспаления при неаллергической тяжелой эозинофильной БА (ТЭБА). Эозинофилы, в свою очередь, являются главными эффекторными клетками Т2-воспаления вне зависимости от фенотипических особенностей заболевания.

Эозинофильное воспаление наблюдается примерно у 50 % пациентов с БА и связано с тяжестью заболевания, большей частотой обострений и снижением функции легких [3, 4]. Кроме того, плохой конт-

роль над БА связан с прогрессирующим увеличением эозинофилов мокроты и крови [4, 10]. Последние накапливаются в дыхательных путях и играют роль в воспалении и повреждении тканей за счет высвобождения цитотоксических продуктов, содержащихся в их гранулах [11]. Эозинофилы обладают потенциалом не только активировать Th2-клетки для высвобождения цитокинов, модулирующих заболевание. Имеются также доказательства того, что эозинофилы принимают участие в ремоделировании дыхательных путей за счет высвобождения нескольких профиброгенных молекул, таких как катионный белок эозинофилов и трансформирующий фактор роста- β [11].

У больных ТЭБА преимущественно наблюдается позднее начало заболевания, преобладает эозинофильный тип воспаления (эозинофилы крови ≥ 300 кл. / мкл), наблюдаются частые обострения; прогноз течения БА — неблагоприятный [3].

За последние годы значимо расширились возможности терапии ТЭБА, что связано с получением убедительных данных, подтверждающих эффективность таргетной терапии. Моноклональные антитела являются дорогостоящими препаратами и обладают высокой избирательностью действия, следовательно, перед началом проведения терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) должен быть произведен тщательный отбор пациентов. Прежде всего необходимо уточнить диагноз ТБА, провести коррекцию всех факторов, влияющих на течение заболевания, оптимизировать терапию и оценить результат через 3–6 мес. Если при соблюдении всех указанных условий неконтролируемое течение БА сохраняется, необходимо углубленное обследование пациента с целью исключения альтернативного диагноза и оценки сопутствующей патологии. Так, на данном этапе GINA (2022) дополнительно рекомендуется:

- при уровне эозинофилов крови > 300 кл. / мкл — провести поиск альтернативной причины, в т. ч. исключить паразитарную инвазию (в частности, стронгилоидоз, часто протекающий бессимптомно);
- при уровне эозинофилов крови $> 1\,500$ кл. / мкл — исключить эозинофильный гранулематоз с полиангиитом;
- провести скрининг надпочечниковой недостаточности у пациентов, постоянно получающих системные ГКС (сГКС) либо высокие дозы иГКС.

Несмотря на оптимальную терапию и коррекцию всех модифицируемых факторов, при неконтролируемом течении заболевания и обнаружении маркеров Т2-воспаления возможно применение таргетных препаратов. Применение поддерживающей дозы сГКС должно рассматриваться в последнюю очередь в связи с большим риском возникновения побочных эффектов терапии. В соответствии с положениями GINA (2022) в качестве критериев Т2-воспаления рекомендуется использовать следующие биомаркеры:

- эозинофилы крови ≥ 150 кл. / мкл
и / или
- фракция оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе ≥ 20 ppb

и / или

- эозинофилия мокроты $\geq 2\%$

и / или

- возникновение симптомов провоцируется контактом с аллергеном.

С учетом высокой интенсивности терапии ТБА, при отсутствии повышения маркеров Т2-воспаления рекомендуется их повторная оценка по меньшей мере через 1–2 нед. после окончания курса сГКС либо исследование маркеров Т2-воспаления на минимально возможной дозе пероральных ГКС. При получении доказательств наличия Т2-воспаления выбор таргетного препарата производится с учетом клинико-функциональных критериев и данных биомаркерной диагностики.

В настоящее время в реальной клинической практике активно используются 5 таргетных препаратов:

- омализумаб (анти-IgE антитела);
- дупилумаб (антитела, избирательно связывающиеся с рецептором к IL-4 и IL-13);
- бенрализумаб (антагонист рецептора IL-5);
- меполизумаб и реслизумаб (антагонисты IL-5).

Эффективность таргетной терапии оценивается с точки зрения улучшения контроля над заболеванием при помощи Опросника по контролю над симптомами БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ)-5, -6, -7, а также снижения количества обострений, улучшения показателей ФВД и влияния на качество жизни [12].

Омализумаб является одной из первых биомолекул, продемонстрировавших эффективность при ТБА. Этот препарат разработан для больных с аллергической ТБА. Предикторами выраженного ответа на лечение являются эозинофилы крови ≥ 260 кл. / мкл, FeNO $\geq 19,5$ ppb, сывороточный периостин ≥ 50 нг / мл. Примечательно, что свободный IgE не является прогностическим маркером положительного ответа на лечение.

Дупилумаб блокирует эффекты как IL-4, так и IL-13 через влияние на общую IL-4R α -субъединицу. В исследовании *M. Castro et al.* продемонстрировано, что чем больше уровень FeNO в начале эффекта, тем лучше ожидается эффект в отношении влияния на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) [13]. На фоне терапии дупилумабом регистрируется транзитное повышение уровня эозинофилов, у 2 % пациентов отмечалось критическое увеличение ($> 5\,000$ кл. / мкл), однако убедительных данных о наличии связи между назначением дупилумаба и развитием таких тяжелых осложнений, как эозинофильная пневмония и васкулит, на данный момент не получено. Имеющиеся данные свидетельствуют скорее о необходимости тщательной верификации диагноза при исходно высоком уровне эозинофилии крови, назначение данного препарата не рекомендовано при эозинофилии (текущей или анамнестической) $> 1\,500$ кл. / мкл [2]. Примечательно, что GINA (2022) предлагается рассмотреть возможность назначения дупилумаба пациентам, постоянно нуждающимся в применении поддерживающих доз сГКС, даже в отсутствие признаков Т2-воспаления. Также показана эффективность дупилумаба в отношении течения со-

путствующей патологии, в частности атопического дерматита и хронического полипозного риносинусита с полипами в носу [14].

С целью уменьшения эозинофильного воспаления и связанного с ним повреждения тканей у пациентов с БА и при учете центральной роли ИЛ-5 в жизненном цикле эозинофилов разработаны несколько методов лечения, направленных на ИЛ-5-путь [15]. По результатам клинических исследований показана эффективность и безопасность лечения моноклональными антителами против ИЛ-5 у пациентов с БА. Три ТЭБА как аллергического, так и неаллергического характера продемонстрирована высокая эффективность блокаторов ИЛ-5 и рецептора к ИЛ-5. Также в качестве маркеров положительного ответа на лечение рассматриваются поздний дебют заболевания, сопутствующий хронический полипозный риносинусит, частые тяжелые обострения за предшествующий год. Выбор препарата определяется уровнем персистирующей эозинофилии крови (для меполизумаба — ≥ 150 кл. / мкл, для реслизумаба — ≥ 400 кл. / мкл, для бенрализумаба — ≥ 300 кл. / мкл).

Меполизумаб был первым зарегистрированным в мире таргетным препаратом, направленно воздействующим на ИЛ-5. Меполизумаб ингибирует биоактивность ИЛ-5 посредством связывания ИЛ-5 с α -цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, расположенного на поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала от ИЛ-5, а в дальнейшем — снижению продукции и выживаемости эозинофилов [16]. По данным ряда клинических исследований показана высокая эффективность меполизумаба при ТЭБА, что подтверждается данными о снижении уровня эозинофилов крови, уменьшении частоты обострений БА, повышении уровня контроля над ней, улучшении функции легких и качества жизни больных, снижении потребности в сГКС у пациентов с ТЭБА [17–19].

Следующим препаратом, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, направленное на ИЛ-5, стал реслизумаб. По данным доклинических исследований установлено, что реслизумаб высокоаффинно связывается с ИЛ-5 и в очень низких концентрациях способен подавлять пролиферацию и миграцию в легкие эозинофилов [20]. По данным ряда рандомизированных исследований показано, что при приеме препарата реслизумаб существенно снизился уровень эозинофилов в крови по сравнению с плацебо, отмечалось снижение относительного риска клинических обострений БА, также продемонстрировано значимое улучшение функции легких [21].

Бенрализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против рецептора ИЛ-5R α , который находится на поверхности эозинофилов и базофилов. Бенрализумаб индуцирует прямое, быстрое и почти полное истощение эозинофилов посредством усиленной зависимой от антител клеточно-опосредованной цитотоксичности, апоптотического процесса элиминации эозинофилов за счет активности натуральных киллеров [4]. Бенрализумаб имеет широкий профиль эффективности для паци-

ентов с неконтролируемой ТБА с эозинофильным воспалением.

На сегодняшний день проведен комплексный анализ данных о безопасности бенрализумаба, полученных по результатам 2 крупных исследований III фазы. В исследованиях SIROCCO и CALIMA изучалась годовая частота обострений БА у пациентов, получающих высокие дозы иГКС, но у которых так и не достигнут контроль над заболеванием. Все пациенты были распределены в группы с высокой (> 300 кл. / мкл) и низкой (< 300 кл. / мкл) эозинофилией крови. По результатам исследования обнаружено, что при дополнительном приеме бенрализумаба в группе с высоким содержанием эозинофилов значительно снизилась ежегодная частота обострений БА, независимо от режимов дозирования препарата. Также по данным обоих исследований показано, что у пациентов этой группы уровень эозинофилов в крови был снижен до 0 кл. / мкл уже к 4-й неделе, тогда как в группе плацебо таковой оставался неизменным [22].

По данным расширенного исследования BORA в течение 2-летнего периода наблюдения также отмечено не только снижение количества обострений БА и значимое увеличение ОФВ₁, но и улучшение контроля над БА и показателей качества жизни [15]. По результатам анализа исследований по применению бенрализумаба показана его повышенная клиническая эффективность у пациентов с высоким уровнем эозинофилов в крови, высокой частотой обострений в анамнезе, низкой функцией легких, которым назначались ГКС *per os*, а также при сочетании у взрослых больных БА и полипоза носа [23].

В руководство GINA (2022) внесен новый таргетный препарат тезепелумаб, являющийся антителом к TSLP. Показанием для применения препарата является ТБА у пациентов старше 12 лет. Тезепелумаб проявляет эффективность вне зависимости от атопического статуса пациента, при его назначении снижается количество обострений, улучшаются показатели ФВД и контроль над симптомами, повышается качество жизни; при этом большая эффективность регистрировалась при более высоких значениях FeNO и эозинофилов крови. Особенностью данного препарата является возможность его применения у пациентов с отсутствием признаков T2-воспаления, что значимо расширяет возможности терапии ТБА. Убедительных данных о влиянии тезепелумаба на течение сопутствующей патологии в данный момент не получено [24].

Организация иммунобиологической терапии на территории Красноярского края

В Красноярском крае оказание медицинской помощи пациентам с БА осуществляется согласно Приказам Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.11.12 № 606н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “аллергология и иммунология”» и от 29.12.14 № 930н «Об утверждении порядка организации оказания высокотехнологичной медицинской помощи с применением специализированной информационной

системы». Медицинская помощь оказывается в виде первичной медико-санитарной помощи; скорой, в т. ч. специализированной медицинской помощи; специализированной, в т. ч. высокотехнологичной, медицинской помощи. Такая структура обеспечивает доступность и качество оказания медицинской помощи, преемственность на каждом из этапов, приближение к пациентам специализированных и высокотехнологичных видов медицинской помощи, а также рациональное использование имеющихся ресурсов.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь оказывается врачами-терапевтами, врачами-терапевтами участковыми, врачами-педиатрами, врачами-педиатрами участковыми и врачами общей практики (семейными врачами), основными задачами которых являются выявление пациентов с БА и назначение противовоспалительной и бронхолитической терапии. Далее больная направляется в кабинет врача-аллерголога-иммунолога для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи. Если БА была выявлена врачом-пульмонологом, пациент также направляется к врачу-аллергологу-иммунологу, который анализирует аллергологический анамнез, проводит аллергологическое обследование, дает больным с атопией рекомендации по гипоаллергенному быту и диете, а также решает вопрос о необходимости проведения аллерген-специфической иммунотерапии или направления больных ТБА для оказания высокотехнологичной медицинской помощи к врачу-аллергологу-иммунологу дневного или круглосуточного стационара.

В Красноярском крае высокотехнологичная медицинская помощь оказывается на базе Легочно-аллергологического центра Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (КГБУЗ «ККБ» (Красноярск). Задачей специалиста Легочно-аллергологического центра КГБУЗ «ККБ» является выявление истинной ТБА, т. е. ТБА, рефрактерной к терапии (*treatment resistant severe asthma*) по GINA, когда достижение контроля над заболеванием невозможно даже при использовании максимальных рекомендованных доз стандартных лекарственных препаратов или контроль достигается только при использовании максимальных доз, включая регулярное применение сГКС (ГКС-зависимая БА) (*difficult-to-treat severe asthma*) по GINA. При этом исключаются все факторы риска, препятствующие достижению контроля, такие как некомпенсированные сопутствующие заболевания, курение, низкая приверженность терапии, несоответствующее или неправильное использование лекарств, сохраняющийся контакт с аллергенами при аллергической БА. Затем пациенты с ТБА тестируются на наличие маркеров Т2-воспаления, что включает в себя подробный сбор аллергологического анамнеза для выявления возможных эквивалентов аллергии и других аллергических заболеваний, определение уровня эозинофилии крови и мокроты, проведение кожных тестов с аллергенами, определение общего и специфического IgE, уровня FeNO. После выявления больных с Т2-ТБА определяется целевой пре-

парат в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по лечению БА на основании клинического течения заболевания, основных выявленных маркеров и степени их выраженности, наличия коморбидной патологии.

Наибольший эффект от терапии омализумабом следует ожидать у больных атопической ТБА, с аллергической сенсibilизацией при кожном *prick*-тестировании и / или серологическом определении специфического IgE) [12]. Использование анти-IL-5 и анти-IL-5R α -препаратов таргетной терапии следует рассмотреть для пациентов с тяжелой аллергической, неаллергической или сочетанной ТЭБА при наличии персистирующей эозинофилии крови (≥ 150 кл. / мкл – для меполизумаба; ≥ 400 кл. / мкл – для реслизумаба; ≥ 300 кл. / мкл – для бенрализумаба) и обострений за предшествующий год [1, 25]. Анти-IL-4 / 13R α -таргетная терапия применима у больных тяжелой аллергической и сочетанной ТЭБА, особенно в сочетании с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени, а также у больных ТБА, получающих поддерживающие дозы сГКС регулярно, при наличии обострений за последний год и уровне эозинофилов в крови ≥ 150 и $\leq 1\,500$ в 1 мкл или FeNO ≥ 25 ppb [1, 26].

Назначение ГИБП при ТБА в Красноярском крае первоначально проводится за счет средств территориального фонда обязательного медицинского страхования субъекта Российской Федерации по клинко-статистическим группам на базе дневного стационара Легочно-аллергологического центра КГБУЗ «ККБ». В дальнейшем создается врачебная комиссия, по заключению которой становится возможным получать целевые препараты в категории федеральных или региональных льготополучателей. Такая тактика реализуется с 2021 г. При этом введение препаратов и динамическое наблюдение за эффективностью и переносимостью лечения продолжается на базе дневного стационара Легочно-аллергологического центра КГБУЗ «ККБ». Оценка ответа на проводимую терапию проводится через 4 мес. от начала приема препарата.

На базе КГБУЗ «ККБ» анти-IgE терапия омализумабом и меполизумабом больных ТБА применяется с 2019 г., а начиная с 2020 г. пациенты с ТЭБА получают бенрализумаб, с 2021 г. – дупилумаб.

В КГБУЗ «ККБ» создана база данных пациентов с отдельными заболеваниями, при которых требуется применение дорогостоящих лекарственных средств, пациенты распределены по клиническим профилям. Так, например, на 2022 г. в когорте пациентов, получающих бенрализумаб, у 10 из 12 больных ТЭБА отмечается сочетание ТБА и полипозного риносинусита. Бенрализумаб назначается в стандартной рекомендованной дозе 30 мг подкожно 1 раз в 4 нед. (первые 3 инъекции), затем – 1 раз в 8 нед. Минимальный период лечения этим препаратом составил 6 мес. У большинства пациентов отмечается хорошая переносимость терапии, клинически значимый эффект виден уже в первые дни и сохраняется на протяжении всего лечения. У 2 больных после 1-й инъ-

екции выявлено повышение температуры до 38 °С, которая нормализовалась в течение 3 ч без дополнительного применения жаропонижающих средств. При последующих введениях препарата побочных реакций не отмечено. Согласно инструкции, лихорадка является частым системным побочным действием на введение бенрализумаба, однако его отмены не требуется. У всех пациентов выявлено значительное увеличение ОФВ₁ по результатам спирографического исследования (исходно – 66 % (56,8; 76,55), через 4 мес. терапии – 97,6 % (81,5; 100,5)) и полная стойкая деплеция эозинофилов (исходно – 735 кл. / мкл (375; 975), со 2-го визита эозинофилы в периферической крови не определяются). У 2 из 12 больных длительно проводилась терапия сГКС, которую удалось отменить без потери клинического эффекта. Не зафиксировано ни одного случая обострения БА даже на фоне инфекции COVID-19. У всех пациентов с сопутствующим риносинуситом значимо улучшилось носовое дыхание, не зафиксировано ни одного обострения полипозного риносинусита.

Высокая распространенность, непрекращающийся рост заболеваемости, неоднородность больных БА делают это заболевание актуальной проблемой здравоохранения. Особой группой являются пациенты с ТБА, которые не достигают контроля даже при использовании максимальных рекомендованных доз стандартных лекарственных средств при исключении всех факторов риска, препятствующих достижению контроля. Часто такие пациенты вынуждены длительно использовать сГКС, которые неблагоприятно воздействуют практически на все органы и системы организма, вызывая серьезные побочные действия. Неконтролируемые симптомы и частые обострения значительно снижают качество жизни больных и часто приводят к инвалидности. Экономические затраты системы здравоохранения от БА возрастают пропорционально степени тяжести заболевания, причем возрастают как прямые затраты, связанные с госпитализацией и лечением, так и непрямые, связанные с потерей трудоспособности.

При выделении фенотипов и эндотипов заболевания использован персонализированный подход к лечению ТБА. Применение таргетных биологических препаратов в терапии ТБА с эозинофильным воспалением в дыхательных путях вывело лечение таких пациентов на новый уровень, обеспечивающий выраженный клинический эффект за счет минимизации симптомов, прекращения обострений, повышения качества жизни и трудоспособности. Важным является хороший профиль безопасности и переносимости, а также удобный режим применения с интервалом в 4–8 нед., который обеспечивает регулярность наблюдения этих больных высококвалифицированным специалистом. Быстрый клинический эффект отдельных таргетных препаратов в перспективе позволит их широко использовать не только для базисной терапии, но и для купирования обострений БА [27–30].

Однако к настоящему времени остается много нерешенных вопросов. Так, непростой задачей является выбор определенного биологического препарата,

поскольку все имеющиеся ГИБП нацелены на перекрывающиеся фенотипы заболевания; не определены критерии эффективности терапии и стратегии повышения уровня ответа на применение ГИБП; не сформировалось четкое понимание продолжительности лечения, оптимального выбора места ее проведения (в стационаре или амбулаторно) и экономической эффективности такого подхода [31].

При рациональной организации таргетной терапии ТБА этот метод может быть доступен для большинства больных ТЭБА. С этой целью необходимо активное информирование специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, педиатров, в т. ч. участковых, и врачей общей практики) о современных возможностях лечения БА, доступности этой терапии, принципах реализации у конкретного больного. Кроме того, необходимо создание территориального регистра пациентов, которым требуется применение ГИБП, и приближение высокотехнологичной медицинской помощи к населению путем перевода таких больных в дневной стационар административно-территориального округа по месту жительства через определенное время после оценки эффективности и безопасности таргетной терапии в каждом конкретном случае. Условием такого перевода должно быть наличие в дневном стационаре специалиста аллерголога-иммунолога или пульмонолога.

Заключение

С учетом современного понимания иммунопатогенеза БА разработаны принципиально новые подходы к терапии ТЭБА, создан ряд ГИБП, воздействующих на ключевые точки эозинофильного воспаления и кардинально изменяющих качество жизни пациентов. При лечении ТЭБА, установленной на основе фенотипирования, доказана эффективность таргетных препаратов, рекомендуемых всеми современными руководствами по лечению ТБА [2, 12]. В настоящее время важны дифференцировка таких пациентов из общей когорты больных БА, своевременное их направление к специалистам, имеющим возможность и опыт назначения данной терапии, правильный выбор препарата и динамическое наблюдение в процессе лечения.

Литература

1. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. 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: 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. 2022. Available at: <https://ginasthma.org/gin-reports/>
3. Ненашева Н.М. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2018; (15): 44–52. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-44-52.
4. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chaney P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIRCOCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase

- 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
5. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н. и др. Затраты на применение генно-инженерных биологических препаратов для терапии тяжелой бронхиальной астмы в стационарных условиях. *Медицинские технологии*. 2020; 39 (1): 61–69. Доступно на: <https://www.mediasphera.ru/issues/meditsinskie-tehnologii-otsenka-i-vybor/2020/1/>
 6. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
 7. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В. и др. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; (5): 47–52. Доступно на: https://smr.krasgmu.ru/journal/1262_47-52.pdf
 8. Ragnoli B., Morjaria J., Pignatti P. et al. Dupilumab and tezepelumab in severe refractory asthma: new opportunities. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022; 25 (13): 20406223221097327. DOI: 10.1177/20406223221097327.
 9. Ненасева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-2-216-228.
 10. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (1): 97–108. DOI: 10.1183/09031936.00201813.
 11. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.
 12. Ненасева 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.
 13. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
 14. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394 (10209): 1638–1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
 15. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.
 16. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Павленко В.А. Меполизумаб в терапии бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет*. 2020; (1): 81–86. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-81-86.
 17. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
 18. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
 19. Albers F.C., Price R.G., Smith S.G., Yancey S.W. Mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma receiving different controller therapies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (5): 1464–1466.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.010.
 20. Egan R.W., Athwal D., Bodmer M.W. et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittelforschung*. 1999; 49 (9): 779–790. DOI: 10.1055/s-0031-1300502.
 21. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/s2213-2600(15)00042-9.
 22. Mukherjee M., Paramo F.A., 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 (1): 38–46. DOI: 10.1164/rccm.201707-1323OC.
 23. Harrison T.W., Chanez P., Menzella F. et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (3): 260–274. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30414-8.
 24. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (19): 1800–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
 25. Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B. et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (7): 549–556. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
 26. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
 27. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Menzies-Gow A. et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (1): 51–64. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2.
 28. Nowak R.M., Parker J.M., Silverman R.A. et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am. J. Emerg. Med.* 2015; 33 (1): 14–20. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.09.036.
 29. Nolasco S., Campisi R., Intraiva R. et al. Case report: Acute effect of benralizumab on asthma exacerbation without concomitant corticosteroid use. *F1000Res.* 2020; 9: 637. DOI: 10.12688/f1000research.24603.2.
 30. Mogensen I., Alving K., Dahlen S.E. et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clin. Exp. Allergy.* 2019; 49 (2): 155–162. DOI: 10.1111/cea.13302.
 31. 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.

Поступила: 06.08.22
Принята к печати: 04.10.22

References

1. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. 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: 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. 2022. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
3. Nenasheva N.M. [Severe eosinophilic bronchial asthma: new therapeutic options]. *Meditsinskiy sovet*. 2018; (15): 44–52 DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-44-52 (in Russian).
4. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting 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.
5. Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N. et al. [Cost of the biological therapy for severe bronchial asthma treatment at inpatient and day care setting]. *Meditsinskie tehnologii*. 2020; 39 (1): 61–69. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/meditsinskie-tehnologii-otsenka-i-vybor/2020/1/> (in Russian).
6. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
7. Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V. et al. [Features of the systemic inflammation, external respiration functions and morphological structure of the bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2014; (5): 47–52. Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1262_47-52.pdf (in Russian).
8. Ragnoli B., Morjaria J., Pignatti P. et al. Dupilumab and tezepelumab in severe refractory asthma: new opportunities. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022; 25 (13): 20406223221097327. DOI: 10.1177/20406223221097327.

9. Nenasheva N.M. [T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers]. *Pul'monologiya*. 2019; 29 (2): 216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228 (in Russian).
10. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (1): 97–108. DOI: 10.1183/09031936.00201813.
11. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.
12. 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).
13. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
14. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394 (10209): 1638–1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
15. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.
16. Mizernitskiy Yu.L., Mel'nikova I.M., Pavlenko V.A. [Mepolizumab in the treatment of bronchial asthma in children]. *Meditsinskiy sovet*. 2020; (1): 81–86. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-81-86 (in Russian).
17. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
18. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
19. Albers F.C., Price R.G., Smith S.G., Yancey S.W. Mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma receiving different controller therapies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (5): 1464–1466.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.010.
20. Egan R.W., Athwal D., Bodmer M.W. et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittelforschung*. 1999; 49 (9): 779–790. DOI: 10.1055/s-0031-1300502.
21. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, doubleblind, randomised, placebocontrolled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
22. Mukherjee M., Paramo F.A., 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 (1): 38–46. DOI: 10.1164/rccm.201707-1323OC.
23. Harrison T.W., Chanez P., Menzella F. et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (3): 260–274. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.
24. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (19): 1800–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
25. Ortega H.G., Yancey S.W., Mayer B. et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (7): 549–556. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5.
26. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
27. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Menzies-Gow A. et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (1): 51–64. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2.
28. Nowak R.M., Parker J.M., Silverman R.A. et al. A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am. J. Emerg. Med.* 2015; 33 (1): 14–20. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.09.036.
29. Nolasco S., Campisi R., Intravaia R. et al. Case report: Acute effect of benralizumab on asthma exacerbation without concomitant corticosteroid use. *F1000Res.* 2020; 9: 637. DOI: 10.12688/f1000research.24603.2.
30. Mogensen I., Alving K., Dahlen S.E. et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clin. Exp. Allergy.* 2019; 49 (2): 155–162. DOI: 10.1111/cea.13302.
31. 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.

Received: August 06, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Демко Ирина Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 with Postgraduate Physician Training Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenyetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Pulmonary Allergy Center, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>)

Собко Елена Альбертовна — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здра-

воохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: sobko29@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>)

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

Крапошина Ангелина Юрьевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: angelina-maria@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>)

Angelina Yu. Kraposhina, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenyetsky” of the Ministry of Health of

the Russian Federation; Pulmonologist, Pulmonology Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: angelina-maria@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>)

Шестакова Наталья Алексеевна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-аллерголог отделения

аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (391) 220-13-57; e-mail: barsk@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>)
Natalia A. Shestakova, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F.Voyno-Yasenetsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Allergologist, Allergology Department, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital”; tel.: (391) 220-13-57; e-mail: barsk@rambler.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>)

Участие авторов

Крапошина А.Ю., Шестакова Н.А. – подготовка статьи или ее доработка
Демко И.В., Собко Е.А. – утверждение окончательного варианта статьи
 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

Kraposhina A.Yu., Shestakova N.A. – preparation of the article or its revision
Demko I.V., Sobko E.A. – approval of the final version of the article
 All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.