

Опыт использования дупилумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы

Г.Л. Игнатова¹, В.Н. Антонов¹, Е.А. Макарова¹, С.А. Кочеткова²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

²ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск, Россия

Аннотация

В статье приводятся данные о современных подходах к лечению пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (БА). Акцент делается на применении препарата дупилумаб, человеческого рекомбинантного моноклонального антитела к α -субъединице рецептора интерлейкина (ИЛ)-4, ингибирующего передачу сигналов как от ИЛ-4, так и от ИЛ-13. Обобщены результаты основных рандомизированных клинических исследований DRI12544, QUEST и VENTURE, проведенных по препарату дупилумаб. Выставлены показания к использованию данного препарата на основании Федеральных клинических рекомендаций 2019 г. Приводятся клинические случаи с разными вариантами течения БА, в том числе на фоне обострения заболевания. Сделаны выводы, что использование препарата дупилумаб как средства выбора для лечения пациентов с тяжелой БА обосновано патогенетически, клинически и экономически.

Ключевые слова: тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма, таргетная терапия, дупилумаб.

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Макарова Е.А., Кочеткова С.А. Опыт использования дупилумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (8): 95–99. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000718

Experience of using dupilumab in the treatment of severe asthma

G.L. Ignatova¹, V.N. Antonov¹, E.A. Makarova¹, S.A. Kochetkova²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

²Regional Clinical Hospital №3, Chelyabinsk, Russia

The article provides data on modern approaches to the treatment of patients with severe uncontrolled bronchial asthma with an emphasis on the use of dupilumab, a human recombinant monoclonal antibody to the alpha subunit of the interleukin (IL)-4 receptor, which inhibits signal transmission from both IL-4 and IL-13. The results of dupilumab pivotal randomized clinical trials DRI12544, QUEST and VENTURE are summarized. Indications for use of this medicinal product are listed in Federal Clinical Guidelines on the management of asthma (year of revision 2019). Clinical cases with various clinical course of bronchial asthma are described, including cases with frequent exacerbations. In conclusion, dupilumab could be a treatment of choice for the patients with severe bronchial asthma and it is reasonable from an economic, clinical and pathogenetic point of view.

Keywords: severe uncontrolled bronchial asthma, targeted therapy, dupilumab.

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N., Makarova E.A., Kochetkova S.A. Experience of using dupilumab in the treatment of severe asthma *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (8): 95–99. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000718

АД – артериальное давление
БА – бронхиальная астма
ГКС – глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ОФV₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

РФ – Российская Федерация
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
Ig – иммуноглобулин
SpO₂ – уровень насыщенности крови кислородом

В последние годы произошли серьезные изменения в лечении тяжелой астмы. Определены различные фенотипы и эндотипы астмы, произошли изменения в понимании патогенеза иммунного ответа, и появились новые варианты лечения [1]. К настоящему времени для лечения пациентов с бронхиальной астмой (БА) в Российской Федерации (РФ) зарегистрированы пять моноклональных антител: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб. В систематических обзорах показано, что эти препараты способны уменьшать обострения и способствовать значительному улучшению качества жизни пациентов [2]. Однако лечение биологическими препаратами не является успешным у всех пациентов и должно назначаться в строгом соответствии с действующими клиническими рекомендациями и дифференцированно, с учетом определения фенотипа и эндотипа заболевания.

Согласно определениям, фенотип – это определенные видимые характеристики индивидуума, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды [3]. Эндотип – подтип заболевания, который определяется отличительным функциональным или патобиологическим механизмом (например: эозинофильная, с преобладанием Т2-воспаления или не Т2-обусловленная) [2, 3]. Определение фенотипа и эндотипа диктуется современными подходами в лечении пациентов с тяжелой БА с точки зрения персонифицированной медицины. Также это влияет и на выбор биологического препарата таргетной терапии.

Федеральные клинические рекомендации 2019 г. рекомендуют рассмотреть вопрос о терапии данной группой препаратов на 5-й ступени лечения БА, при отсутствии контроля после использования высоких доз ингаляционных кортикостероидов, тиотропиума бромида или системных

глюкокортикостероидов (ГКС) [2]. Перед пульмонологом, занимающимся ведением больных тяжелой неконтролируемой астмой, встает трудная задача при выборе того или иного препарата.

В Челябинском областном пульмонологическом центре имеется опыт использования как анти-иммуноглобулин (Ig)E, так и анти-интерлейкин (ИЛ)-препаратов. С 2019 г. начали применять дупилумаб, человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к α -субъединице рецептора ИЛ-4, ингибирующего передачу сигналов как от ИЛ-4, так и от ИЛ-13. В РФ дупилумаб зарегистрирован под торговым наименованием Дупиксент®. Клинические исследования DRI12544, QUEST и VENTURE показали снижение частоты тяжелых обострений, приводящих к госпитализации и/или посещениям отделений неотложной помощи при применении дупилумаба для дополнительной поддерживающей терапии БА. Препарат назначается пациентам в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом БА (число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 клеток/мкл) или у пациентов с гормонозависимой БА, получающих пероральные ГКС (независимо от числа эозинофилов в периферической крови) [2]. Данное обстоятельство значительно расширяет возможности для использования этого препарата у более широкого круга больных.

ИЛ-4 и ИЛ-13 вносят значительный вклад в T2-воспаление при астме (см. рисунок на цветной вклейке). ИЛ-4 вызывает переключение синтеза антител на продукцию изотипа IgE, что в дальнейшем может приводить к сенсибилизации к аллергенам. Этот цитокин, имеющий молекулярную массу 15–20 кДа, продуцируется Th2-клетками и является фактором дифференцировки для T- и В-клеток. Наиболее выраженный эффект ИЛ-4 оказывает на регуляцию образования других цитокинов посредством участия в многочисленных биологических процессах, таких как иммунный ответ и воспалительные реакции. ИЛ-4 ограничивает синтез макрофагами провоспалительных ИЛ-1 β , -6, -8, -12, фактора некроза опухоли α , образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота. Кроме того, ИЛ-4 служит кофактором пролиферации неактивных В-лимфоцитов, а также индуцирует в этих клетках синтез IgE и IgG4. Известна способность ИЛ-4 генерировать активность лимфокин-активированных киллеров и усиливать противоопухолевую активность макрофагов. Дисрегуляция секреции ИЛ-4 является ключевой в развитии аллергических реакций, в частности при БА и атопическом дерматите. Увеличение синтеза IgE в ответ на стимуляцию ИЛ-4 приводит к усилению IgE-стимулированного синтеза цитокинов тучными клетками, способными вырабатывать ИЛ-4–6 [4].

ИЛ-13 оказывает многочисленные и значительные эффекты на дыхательные пути, поскольку стимулирует выработку мокроты бокаловидными клетками, способствует ремоделированию бронхов и влияет на сократительную способность гладкой мускулатуры респираторного тракта. ИЛ-13 также действует непосредственно на эпителиоциты для выработки FeNO. Наконец, ИЛ-13 играет важную роль в стимулировании молекул сосудистой адгезии для прямой

миграции эозинофилов. ИЛ-13 является белком, который продуцируется преимущественно в негликозилированной форме активированными T-клетками и мастоцитами. Функции ИЛ-13 подобны биологической активности ИЛ-4. Он является мощным модулятором активности моноцитов и В-клеток, но, в отличие от ИЛ-4, не имеет прямого биологического влияния на T-клетки [5].

Таким образом, применение дупилумаба как ингибитора передачи сигнала от ИЛ-4 и ИЛ-13 обосновано патогенетически и имеет достаточную доказательную базу [2, 4–6].

Приводим примеры применения дупилумаба при разных клинических ситуациях в реальной практике.

Клинический пример 1. Пациентка Д.Л.С. 1946 года рождения (72 года). Обратилась в пульмонологический центр при ГБУЗ ОКБ №3 г. Челябинска 21.10.2019 с жалобами на приступы удушья более 3 раз в день, свистящее дыхание, одышку при минимальной физической нагрузке, ограничение физической активности. Из анамнеза заболевания: диагноз БА впервые выставлен в 2008 г., наблюдалась у терапевта по месту жительства. Базисная терапия: будесонид/формотерол 400/12 мкг 1 доза 2 раза в день, тиотропия бромид Респимат 2,5 мкг 2 раза в день и ипратропия бромид/фенотерол «по требованию». В течение последних 12 мес перенесла 3 эпизода обострения БА, с госпитализацией (принимала стероиды); 3 внебольничных пневмонии с госпитализацией. Контакт с профессиональными вредностями отрицает. Аллергологом выявлена бытовая сенсибилизация. Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь. **Объективные данные:** рост 169 см, масса тела 96 кг, индекс массы тела (ИМТ) 33,61 кг/м². Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Грудная клетка нормостеническая. Перкуторный звук легочный. При аускультации дыхание ослабленное, рассеянные сухие хрипы, частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту. Тоны сердца глухие, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 87 уд/мин, артериальное давление (АД) 121/79 мм рт. ст. Количество эозинофилов в периферической крови – 220 клеток/мкл.

Пациентке 12.11.2019 сделана инъекция препарата Дупиксент® подкожно, 600 мг (начальная доза – 2 инъекции по 300 мг), далее – по 300 мг подкожно каждые 2 нед. Основные данные обследования на момент обращения, через 2 нед после инъекции и в течение 16 нед наблюдения представлены в **табл. 1**.

Через 2 нед после первой инъекции дупилумаба отмечалась выраженная положительная клиническая и функциональная динамика. В 2 раза произошло снижение показателя теста ACQ-5 – с 5 баллов до 2,4. Наиболее показательны значения функции внешнего дыхания: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) увеличился с 40,2 до 83% от должного значения. Пациентка отмечала значительное улучшение субъективной симптоматики.

К 16-й неделе наблюдения пациентке выполнено 10 инъекций препарата. В динамике наблюдения за 4 мес ACQ-5 тест снизился до 0,6, т.е. соответствовал полному контролю за симптомами БА. Показатели функции внешнего дыхания также оставались на уровне показателей, близких к нормальным. Переносимость хорошая, побочных эффектов зарегистрировано не было, в том числе и постинъекционных.

Сведения об авторах:

Игнатова Галина Львовна – д.м.н., проф., зав. каф. терапии Института ДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-0877-6554

Макарова Евгения Андреевна – аспирант каф. терапии Института ДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-6182-069X

Кочеткова Светлана Александровна – зав. пульмонологическим отделением №2 ГБУЗ ОКБ №3

Контактная информация:

Антонов Владимир Николаевич – д.м.н., доц. каф. терапии Института ДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ. Тел.: +7(351)742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

Таблица 1. Основные данные обследования пациентки Д.А.С., 72 года

Показатели	12.11.2019	26.11.2019	25.03.2020
Количество дневных приступов БА, <i>n</i>	6	2	1
Количество ночных приступов БА, <i>n</i>	3	1	0
Число доз препаратов для неотложной терапии, <i>n</i>	До 10	4	1
Ограничение физической активности, выраженность	+++	++	+
SpO ₂ , %	96	96	97
Одышка по mMRC, баллы	1	1	0–1
АСQ-5 тест, баллы	5	2,4	0,6
ОФВ ₁ , л (% от должного)	1,29 (40,2)	2,70 (83)	2,75 (85)
ФЖЕЛ, л (% от должного)	2,47 (58,1%)	3,88 (88%)	3,91 (90)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	68,9	70	71
Количество эозинофилов, кл/мкл	220	240	165
IgE, МЕ/мл	19	19	21

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: +++ – значительное, ++ – умеренное, + – слабое ограничение физической активности; SpO₂ – уровень насыщенности крови кислородом, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Таблица 2. Основные данные обследования

Показатели	09.12.2019	23.12.2019	30.03.2020
Количество дневных приступов БА, <i>n</i>	Более 8	4	2
Количество ночных приступов БА, <i>n</i>	Более 3	2	0
Число доз препаратов для неотложной терапии, <i>n</i>	До 15	4–5	1–2
Суточная доза системных ГКС, мг	15	15	0
Ограничение физической активности, выраженность	+++	+++	+
SpO ₂ , %	90	95	95
Одышка по mMRC, баллы	4	2	2
АСQ-5 тест, баллы	5,8	3,2	1,5
ОФВ ₁ , л (% от должного)	1,31 (41,0)	1,7 (53)	2,27 (71)
ФЖЕЛ, л (% от должного)	2,62 (61,7)	3,15 (75)	3,15 (75)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	50	54	72
Количество эозинофилов, кл/мкл	156	221	124
IgE, МЕ/мл	112	111	98

У больной имеется положительный настрой на продолжение лечения, 100% комплаенс.

Клинический пример 2. Пациентка Р.Е.И. 1950 года рождения (69 лет). Обратилась в пульмонологический центр при ГБУЗ ОКБ №3 г. Челябинска 25.11.2019 с жалобами на приступы удушья более 8 раз в день, ночные приступы удушья более 3 за ночь, свистящее дыхание, одышку в покое, ограничение физической активности. Из анамнеза заболевания: наблюдалась с диагнозом БА с 1998 г., базисная терапия: преднизолон 15 мг/сут, будесонид/формотерол 160/4,5 мкг 2 ингаляции 2 раза в день, тиотропия бромид Респимат 2,5 мкг 2 раза в день и ипратропия бромид/фенотерол «по требованию». В течение последних 12 мес перенесла 4 эпизода обострения БА с госпитализацией, в течение последнего месяца получала дексаметазон 8–16 мг внутривенно ежедневно. Направлена после осмотра на экстренную госпитализацию в пульмонологическое отделение. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 1-го типа, гипертоническая болезнь. Объективные данные: рост 171 см, масса тела 72 кг, ИМТ 24,62 кг/м². Кожные покровы чистые, бледные. Грудная клетка нормостеническая. Перкуторный звук – коробочный. При аускультации дыхание резко ослабленное, рассеянные сухие хрипы, ЧДД 26 в минуту. Тоны сердца глухие, ритм

правильный, ЧСС 110 уд/мин, АД 170/91 мм рт. ст. Основные данные обследования приведены в **табл. 2**.

Данная пациентка поступила в пульмонологическое отделение в состоянии обострения БА в течение последних 2 нед. Течение БА протекает на фоне тяжелого сахарного диабета, при поступлении уровень глюкозы составлял 27,1 ммоль/л. Начальная доза дупилумаба 600 мг (2 инъекции по 300 мг) введена подкожно, далее – по 300 мг подкожно каждые 2 нед. Через 3 дня наблюдения больная отметила резкое улучшение общего состояния. Значительно уменьшилась одышка, снизилось число дневных и ночных приступов удушья, чего она не отмечала на протяжении последних 3 лет. Ко 2-й неделе наблюдения прирост ОФВ₁ составил 29%.

Через 4 мес наблюдения, 10 подкожных инъекций дупилумаба полного контроля над симптомами астмы добиться не удалось, АСQ-тест составлял 1,5 балла, но субъективно отмечалось стабильное состояние, ОФВ₁ составлял 71% от должных величин. Главным итогом продолжающегося лечения биологическим препаратом дупилумаб являлась полная отмена системных ГКС, что достигнуто к 10-й неделе терапии. Пациентка намерена продолжать лечение.

Клинический пример 3. Пациент Г.Е.Б. 1970 года рождения (49 лет). Обратился в пульмонологический центр при

Таблица 3. Основные данные обследования пациента Г.Е.Б., 49 лет

Показатели	12.11.2019	26.11.2019	25.03.2020
Количество дневных приступов БА, <i>n</i>	Более 4	2	1
Количество ночных приступов БА, <i>n</i>	Более 3	1	0
Число доз препаратов для неотложной терапии, <i>n</i>	5–6	4–5	1
Ограничение физической активности, выраженность	+++	++	+
SpO ₂ , %	95	98	98
Одышка по mMRC, баллы	2	1	0
АСQ-5 тест, баллы	4,6	2	0,4
ОФВ ₁ , л (% от должного)	1,89 (71)	2,08 (78)	2,65 (98)
ФЖЕЛ, л (% от должного)	4,17 (117)	4,12 (116)	4,12 (116)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	45	51	64
Количество эозинофилов, кл/мкл	520	120	64
IgE, МЕ/мл	211	110	56

ГБУЗ ОКБ №3 г. Челябинска 22.10.2019. Жалобы: ежедневные приступы удушья. Ночные приступы удушья (более 3 раз в неделю). Ограничение физической активности. Увеличение в последние 6 мес использования ингаляций сальбутамола по требованию до 5–6 раз в день. Из анамнеза: диагноз БА впервые выставлен в 2012 г., наблюдался у терапевта по месту жительства. Базисная терапия: будесонид/формотерол 160/4,5 мкг 2 вдоха 2 раза в день, тиотропия бромид Респимат 2,5 мкг 2 ингаляции 1 раз в день, монтелукаст 10 мг 1 раз в день. В течение последних 12 мес перенес 3 эпизода обострения БА, 3 госпитализации в пульмонологическое отделение. Бывший курильщик. Не курит с 2012 г. Сопутствующие заболевания: риносинусит полипозный рецидивирующий, предложена полипэктомия, от которой решено воздержаться. Объективные данные: рост 176 см, масса тела 77 кг, ИМТ 24,86 кг/м². Кожные покровы чистые, цианоза нет. Грудная клетка обычной формы. Перкуторный звук легочный. При аускультации дыхание ослабленное, проводится во все отделы, рассеянные сухие хрипы, ЧДД 20 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ритм правильный, ЧСС 81 уд/мин, АД 115/78 мм рт. ст. Основные данные обследования приведены в табл. 3.

Пациенту первая инъекция дупилумаба проведена 12.11.2019. Через 2 нед отмечался прирост ОФВ₁ на 10%, что может быть объяснено наличием предшествующей выраженной фиксированной обструкции (ОФВ₁/ФЖЕЛ – 45%). В динамике больной отмечал значительное улучшение носового дыхания. На контрольном осмотре ЛОР-врача через 8 нед от первой инъекции дупилумаба зарегистрирован регресс полипоза более чем в 2 раза, от оперативного вмешательства решено отказаться. В настоящее время достигнут полный контроль над симптомами БА (АСQ-5 тест 0,4 балла), пациент продолжил лечение.

Обсуждение

Опыт использования дупилумаба в РФ недостаточно велик, поэтому каждый клинический случай представляет интерес. На основании представленных пациентов можно сделать определенные выводы о перспективах использования дупилумаба в реальной клинической практике. Прежде всего это скорость наступления эффекта. В подавляющем большинстве публикаций данному факту не отводится должного внимания. Однако у пациентов с тяжелым течением заболевания это может иметь принципиальное значение.

Немаловажным фактом эффективности дупилумаба является его положительное влияние на легочную функцию. Все клинические исследования свидетельствуют как об увеличении показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ в первые 2 нед применения препарата, так и сохранении данного эффекта в течение минимум 52 нед наблюдения [7]. Скорректированная средняя разность абсолютных значений ОФВ₁ – 0,20 и 0,14 л в группах, получавших Дупиксент® 200 мг 1 раз в 2 нед по сравнению с плацебо; 0,16 и 0,13 л – в группах, получавших 300 мг 1 раз в 2 нед по сравнению с плацебо соответственно в исследованиях DRI12544 и QUEST. Соответствующее процентное изменение ОФВ₁ составляло от 9,2 до 11,9% для дозы 200 мг 1 раз в 2 нед и от 9,4 до 11,7% для дозы 300 мг 1 раз в 2 нед. Скорректированная средняя разность абсолютных значений пребронходилатационного ОФВ₁ от исходного уровня к 24-й неделе (достаточное время для достижения максимального снижения дозы пероральных ГКС) в исследовании VENTURE составила 0,22 л в группе применения препарата Дупиксент® по сравнению с плацебо, что соответствовало улучшению на 15,1% по сравнению с исходным уровнем [7].

Положительное влияние дупилумаба на течение полипозного риносинусита показано в нескольких рандомизированных исследованиях [8]. Доказано, что среди взрослых с симптоматическим хроническим синуситом и полипозом носа, рефрактерным к интраназальным кортикостероидам, добавление подкожного дупилумаба к назальному спрею мометазона фуората по сравнению с одним только мометазоном уменьшало размеры полипов через 16 нед наблюдения. Немаловажное значение имеют возраст пациентов и продолжительность анамнеза полипоза. В приведенном клиническом случае начало заболевания отмечалось в течение 5 лет, со средней интенсивности динамикой нарастания симптоматики. Своевременное назначение таргетной терапии дупилумабом способно предотвратить прогрессирование процесса и полностью отказаться от хирургической тактики ведения данной категории больных, с учетом того факта, что в краткосрочной перспективе наблюдается рецидивирование образования назальных полипов.

Немаловажным моментом является снижение дозы или полный отказ от применения системных ГКС. В рандомизированном клиническом исследовании LIBERTY ASTHMA VENTURE у 210 пациентов показано, что потребность в пероральных ГКС сокращалась на 70,1% (в группе плацебо – на 41,9%; среднее значение; медиана составила 100 и 50% соответственно) [7]. Дупилумаб статистически значимо

влият на достижение вторичных конечных точек по сравнению с плацебо. В группе дупилумаба 80% пациентов достигли снижения дозы пероральных ГКС на $\geq 50\%$, у 69% пациентов доза пероральных ГКС была уменьшена до 5 мг/сут, 48% пациентов более не нуждались в этих препаратах. В группе плацебо аналогичные показатели составили 50, 33 и 25% соответственно [7]. При назначении дупилумаба у пациентов с гормонозависимой БА нет необходимости ориентироваться на исходный уровень эозинофилов в периферической крови, от которого в других случаях может зависеть результат лечения. Так, при исходном уровне ≥ 300 кл/мкл в группе дупилумаба подобное снижение составило 79,5%, в группе плацебо – 42,7%. При исходном уровне ≥ 150 кл/мкл данные показатели составили 75,9 и 46,5% соответственно, а при исходном уровне эозинофилов < 150 кл/мкл – 63,8 и 36,9% соответственно [7].

Анализ экономической эффективности, приведенный в систематическом обзоре EAACI, говорит о достаточном уровне экономии денежных средств по сравнению со стан-

дартной практикой ведения тяжелых пациентов. В исследовании включены 2735 пациентов, включенных в 3 рандомизированных клинических исследования. Экономический эффект составил 464 тыс. дол. США. Однако делается вывод о недостаточном временном периоде для долгосрочных прогнозов [9]. В фармакоэкономических исследованиях, проведенных в РФ, делается вывод, что применение дупилумаба позволит сократить расходы Программы государственных гарантий в размере 58,3 млн руб. за первый год и 162,2 млн руб. через 3 года (16,13% экономии в сравнении с исходными затратами соответственно). Снижение расходов при применении дупилумаба связано с меньшими затратами на курс терапии, с сокращением затрат на госпитализацию и амбулаторное наблюдение пациентов [10].

Таким образом, использование препарата дупилумаб как средства выбора для лечения пациентов с тяжелой БА основано патогенетически клинически и экономически.

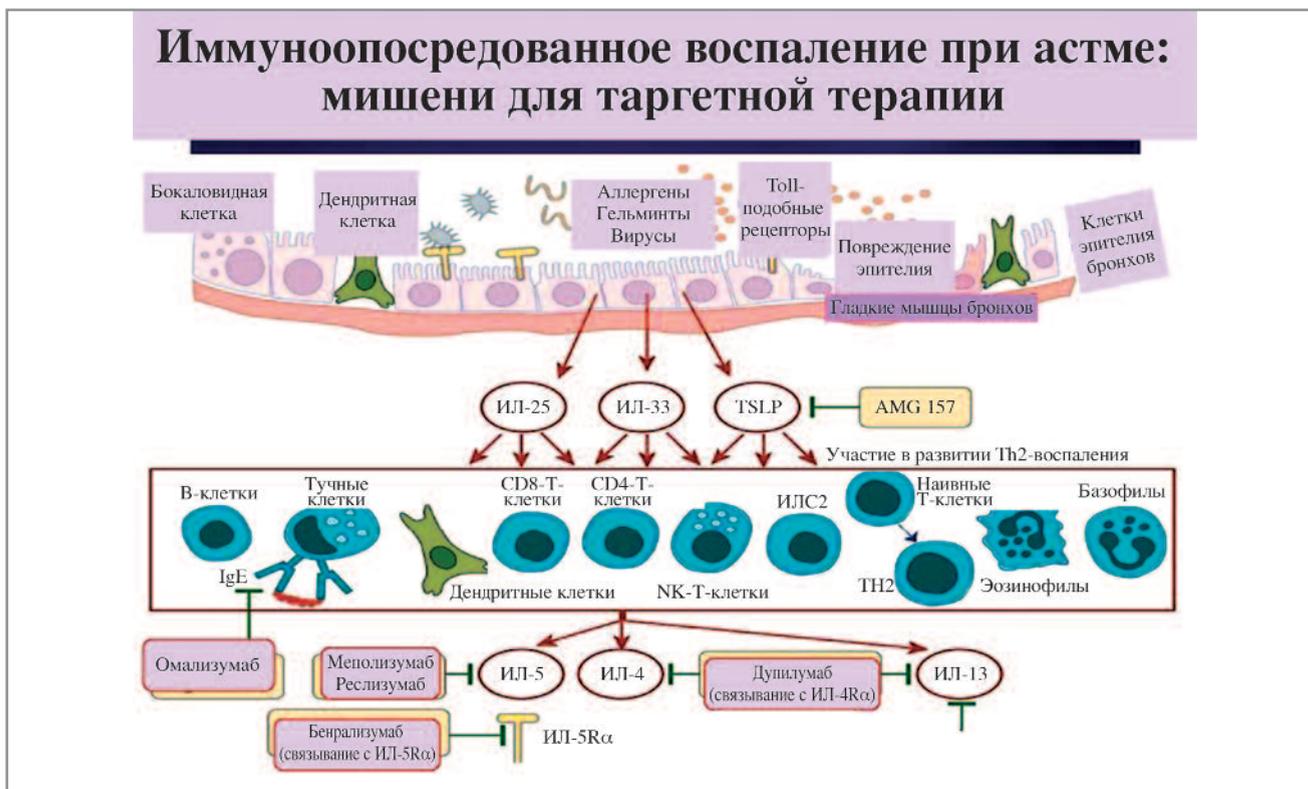
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The Global Initiative for Asthma (GINA). <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Клинические рекомендации по бронхиальной астме 2019 [Federal Clinical guidelines for bronchial asthma 2019. (In Russ.)]. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
3. Ненасева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014;2:2-11 [Nenasheva N M. Phenotypes of bronchial asthma and the choice of therapy. *Practical pulmonology*. 2014;2:2-11 (In Russ.)].
4. Steinke JW, Borish L. Th2 cytokines and asthma Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res*. 2001;2(2):66-70. doi: 10.1186/rr40
5. Mahajan S, Mehta AA. Role of cytokines in pathophysiology of asthma. *Iran J Pharmacol Therap*. 2006;5:1-14.
6. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68(2):158-66. doi: 10.1016/j.alit.2019.01.004
7. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
8. Bachert C, 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):1638-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1
9. Agache I, et al. Efficacy and Safety of Treatment With Dupilumab for Severe Asthma: A Systematic Review of the EAACI guidelines-Recommendations on the Use of Biologicals in Severe Asthma. *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14268
10. Саласюк А.С., Фролов М.Ю., Барыкина И.Н. Дупилумаб при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме – экономические аспекты применения. *Качественная клиническая практика*. 2019;2:15-24. [Salasyuk AC, Frolov MYu, Barykina IN. Dupilumab for severe uncontrolled bronchial asthma-economic aspects of its use. *Good clinical practice*. 2019;2:15-24 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2588-0519-2019-10069
11. Mitchell PD, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99(1):38-48. doi:10.1002/cpt.284

Поступила 08.05.2020

К статье Г.Л. Игнатовой и соавт. «Опыт использования дупилумаба в лечении тяжелой бронхиальной астмы» (с. 95)



Мишени для таргетной терапии биологическими препаратами (с изменениями) [11].

К статье Н.В. Бакулиной и соавт. «Эозинофильный эзофагит и IgG4-связанное поражение пищевода» (с. 100)



Рис. 1. Анамнез заболевания (схематично).

Примечание. ФГДС – фиброгастроуденоскопия.

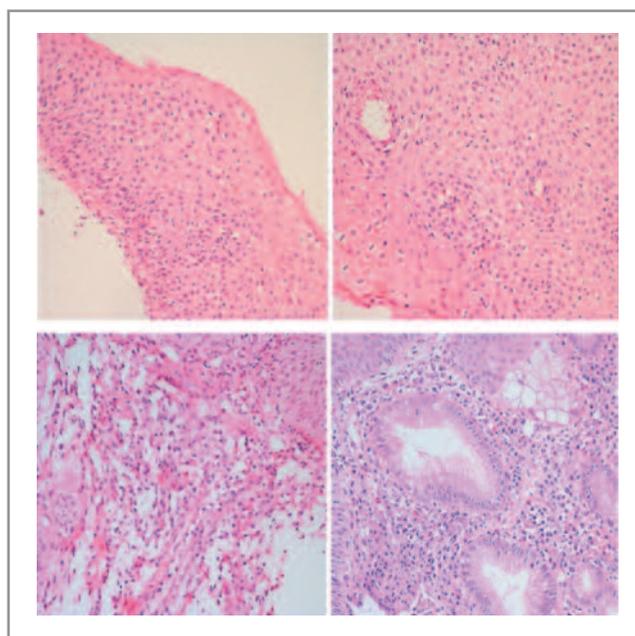


Рис. 2. Слизистая оболочка пищевода, 2012 г. (окраска гематоксилином-эозином, $\times 40$, $\times 200$).

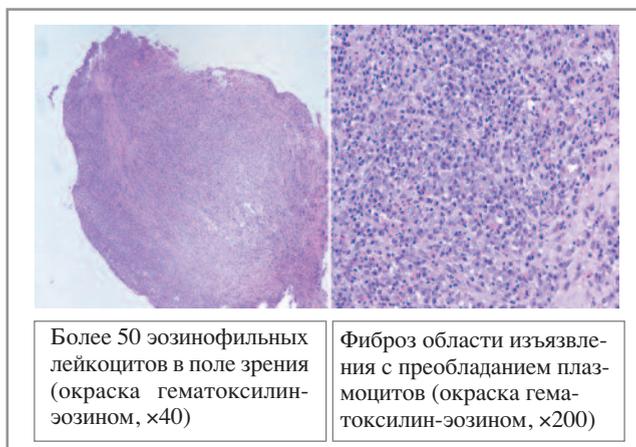


Рис. 3. Слизистая оболочка пищевода, 2019 г. (окраска гематоксилин-эозином, $\times 40$, $\times 200$).

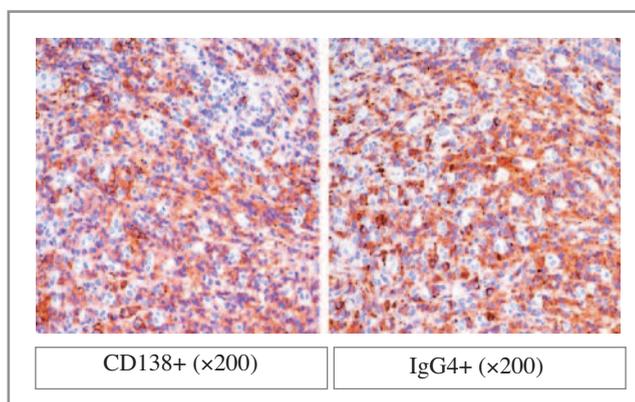


Рис. 4. Слизистая оболочка из дна язвы пищевода, 2019 г. (иммуногистохимическое исследование).

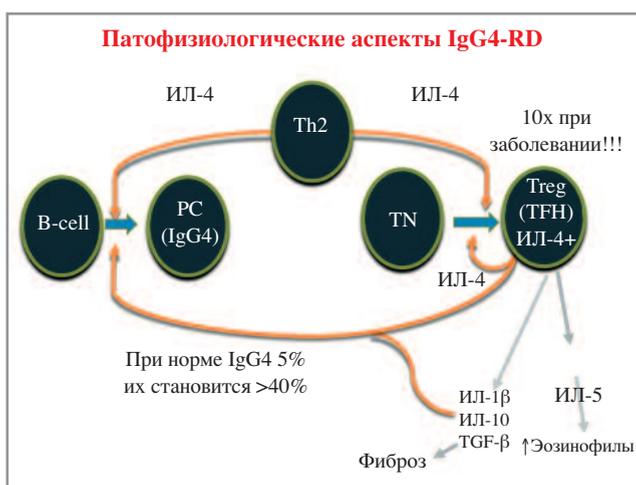


Рис. 5. Патофизиологические аспекты IgG4-связанных заболеваний [36].