

Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии

С.Н. Авдеев¹, О.А. Волкова², И.В. Демко³, Г.Л. Игнатова⁴, И.В. Лешенко⁵, Н.А. Канукова⁶, Л.М. Куделя⁷, В.А. Невзорова⁸, Н.Г. Недашковская⁹, О.П. Уханова¹⁰, Л.В. Шульженко¹¹, Р.С. Фассахов¹²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²БУЗ Удмуртской республики «Городская клиническая больница №6» Минздрава Удмуртской республики, Ижевск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁶Автономная некоммерческая медицинская организация «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», Ставрополь, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

⁹ГБУ «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

¹¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

¹²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

Аннотация

В Москве 24 июня 2019 г. состоялось заседание совета экспертов, в рамках которого определены применимость новой терминологии, характеризующей эндотипы и фенотипы астмы в реальной клинической практике, влияние фенотипов и биомаркеров у пациентов с бронхиальной астмой на выбор биологического препарата, а также оптимальные клинические профили пациентов, у которых дупилумаб является наиболее эффективным с учетом результатов клинических исследований фазы III, региональных особенностей оказания медицинской помощи и изменений в обновленных международных клинических рекомендациях по диагностике и лечению астмы. В состав совета экспертов вошли представители ведущих российских научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений: С.Н. Авдеев, член-корр. РАН, проф., д.м.н.; О.А. Волкова, к.м.н.; И.В. Демко, проф., д.м.н.; Г.Л. Игнатова, проф., д.м.н.; И.В. Лешенко, проф., д.м.н.; Н.А. Канукова; Л.М. Куделя, проф., д.м.н.; В.А. Невзорова, проф., д.м.н.; Н.Г. Недашковская; О.П. Уханова, проф., д.м.н.; Л.В. Шульженко, проф., д.м.н.; Р.С. Фассахов, проф., д.м.н.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, эндотип, фенотип, T2-бронхиальная астма, биологическая терапия бронхиальной астмы, омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, дупилумаб, бенрализумаб.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Волкова О.А., Демко И.В. и др. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (2): 119–123. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000555

Severe bronchial asthma patient care organization in various regions of the Russian Federation. From endotypes and phenotypes of bronchial asthma to personalized choice of therapy

S.N. Avdeev¹, O.A. Volkova², I.V. Demko³, G.L. Ignatova⁴, I.V. Leshchenko⁵, N.A. Kanukova⁶, L.M. Kudelya⁷, V.A. Nevzorova⁸, N.G. Nedashkovskaya⁹, O.P. Ukhanova¹⁰, L.V. Shulzhenko¹¹, R.S. Fassakhov¹²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital No.6, Izhevsk, Russia;

³Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

⁴South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

⁵Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

⁶Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, Stavropol, Russia;

⁷Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

⁸Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

⁹Regional Clinical Hospital No.2, Rostov-on-Don, Russia;

¹⁰Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

¹¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

¹²Kazan (Volga) Federal University, Kazan, Russia

The meeting of the Expert board was held in Moscow on June 24, 2019, at which the following issues were considered: the applicability of a new terminology characterizing asthma endotypes and phenotypes in real clinical practice, the effect of phenotypes and biomarkers in patients with bronchial asthma on the choice of biological drug, as well as the optimal clinical profiles of patients for whom dupilumab is most effective, taking into account the data of the III phase clinical trials, regional features of medical care and changes in updated international clinical guidelines for the diagnosis and treatment of asthma. The Expert board included members of leading Russian scientific and educational medical institutions: S.N. Avdeev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, prof., MD; O.A. Volkova, Ph.D.; I.V. Demko, prof., MD; G.L. Ignatova, prof., MD; I.V. Leshchenko, prof., MD; Kanukova N.A.; Kudelya L.M., prof., MD; V.A. Nevzorova, prof., MD; N.G. Nedashkovskaya; O.P. Ukhanova, prof., MD; L.V. Shulzhenko, prof., MD; R.S. Fassakhov, prof., MD.

Keywords: severe bronchial asthma, endotype, phenotype, T2-bronchial asthma, biological therapy of bronchial asthma, omalizumab, mepolizumab, reslizumab, dupilumab, benilzumab.

For citation: Avdeev S.N., Volkova O.A., Demko I.V., et al. Severe bronchial asthma patient care organization in various regions of the Russian Federation. From endotypes and phenotypes of bronchial asthma to personalized choice of therapy. Therapeutic Archive. 2020; 92 (2): 119–123. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000555

АтД – атопический дерматит
БА – бронхиальная астма
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГКС – глюкокортикостероиды
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин
ИЛ-13R α 1 – альфа-1-субъединица рецептора интерлейкина-13
ИЛ-4R α – альфа-субъединица рецептора интерлейкина-4
МАТ – моноклональное антитело
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
РФ – Российская Федерация

ТБА – тяжелая бронхиальная астма
ХПРС – хронический полипозный риносинусит
FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе
GINA – глобальная инициатива по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma)
IgE – иммуноглобулин E
ILC2 – врожденные лимфоидные клетки второго типа
TARC – тимус-ассоциированный регуляторный хемокин
Th2 – Т-хелперы второго типа
 γ c – гамма-цепь

Около 360 млн пациентов во всем мире страдают бронхиальной астмой (БА) [1]. В Российской Федерации (РФ), по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [2].

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) — это БА, которая требует лечения, соответствующего ступеням IV–V терапии по GINA (Global Initiative for Asthma – глобальная инициатива по бронхиальной астме) или применения системных глюкокортикостероидов (ГКС) $\geq 50\%$ преды-

дущего года для достижения и сохранения контроля, или которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию [3, 4]. При этом контролируемая ТБА будет ухудшаться при уменьшении высоких доз ингаляционных ГКС (ИГКС) или системных ГКС (или биологических препаратов).

В последнее десятилетие представления о патогенезе БА претерпели существенные изменения. Так, кроме иммуноглобулина E (IgE), в настоящее время ведущая роль в патогенезе БА также отводится ключевым цитокинам T2-иммунного ответа – интерлейкину (ИЛ)-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Если ранее считалось, что данные цитокины продуцируются только Т-хелперами 2-го типа (Th2), то после открытия врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) стало ясно, что они также продуцируют указанные ключевые цитокины, реализующие T2-иммунный ответ. Новые знания стали стимулом для изменения терминологии, описывающей эндотипы БА. Th2-астму стали именовать T2-астмой. Таким образом, в настоящее время БА рассматривается как гетерогенное заболевание. Оно может быть разделено на два больших эндотипа: БА, обусловленная воспалением 2-го типа (T2-астма), и БА, не связанная с воспалением 2-го типа (не-T2-астма) [5–7].

При определении T2-эндотипа астмы следует обращать внимание на эозинофилию в крови и мокроте, повышение уровня IgE в сыворотке крови, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), наличие сопутствующего хронического полипозного риносинусита (ХПРС), атопического дерматита (АтД) [8–11].

T2-эндотип астмы ассоциируется с аллергическим и эозинофильным воспалением и включает в себя ряд фенотипов: аллергический (атопический), эозинофильный, аспирин-индуцированное респираторное заболевание («аспириновая астма») и астма физического усилия. Кроме того, нередко в реальной клинической практике фенотипы, входящие в T2-эндотип астмы, сочетаются, в таком случае принято говорить о смешанном фенотипе БА [5–7]. Соответственно, в Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделяют: аллергическую астму (код J45.0 «астма с преобладанием аллергического

Сведения об авторах:

Волкова Ольга Александровна – к.м.н., зам. главного врача по стационарной медицинской помощи Больничного комплекса №1 Городской клинической больницы №6 г. Ижевска; RINЦ AuthorID: 249604

Демко Ирина Владимировна – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»; ORCID: 0000-0001-8982-5292

Изнатова Галина Львовна – д.м.н., проф., зав. каф. терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГМУ»; ORCID: 0000-0002-0877-6554

Леценко Игорь Викторович – д.м.н., заслуженный врач РФ, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ»; научный руководитель клиники МО «Новая больница»; ORCID: 0000-0002-1620-7159

Канукова Наталья Андреевна – зав. отд-нием пульмонологии Ставропольского краевого клинического консультативно-диагностического центра

Куделя Любовь Михайловна – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней им. акад. Л.Д. Сидоровой ФГБОУ ВО «НГМУ»; зав. пульмонологическим отд-нием ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

Невзорова Вера Афанасьевна – д.м.н., проф., директор института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский ГМУ»; ORCID: 0000-0002-0117-0349

Недашковская Наталья Геннадьевна – зав. отд-нием пульмонологии ГБУ «Областная клиническая больница №2»

Уханова Ольга Петровна – д.м.н., проф. каф. иммунологии ФГБОУ ВО «СтГМУ»; ORCID: 0000-0002-7247-0621

Шульженко Лариса Владимировна – д.м.н., проф., главный внештатный терапевт, проф. каф. пульмонологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «КубГМУ», руководитель отд-ния пульмонологии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского»; ORCID: 0000-0002-2110-0970

Фассахов Рустэм Салахович – д.м.н., проф. каф. фундаментальных основ клинической медицины института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; ORCID: 0000-0001-9322-2689

Контактная информация:

Авдеев Сергей Николаевич – член-корр. РАН, проф., д.м.н., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; e-mail: serg_avdeev@list.ru; ORCID: 0000-0002-5999-2150

компонента»), неаллергическую астму (код J45.1), смешанную астму (код J45.8 «смешанная астма» – сочетание состояний, указанных в рубриках J45.0 и J45.1) и астма неуточненная (J45.9) [12]. При этом наиболее часто в реальной клинической практике встречаются пациенты с аллергическим, эозинофильным и смешанными фенотипами астмы (до 70%). А определение фенотипа для пациентов с ТБА является обязательным условием перед назначением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), поскольку ответ на лекарственную терапию во многом зависит от фенотипа, что позволяет персонализированно подходить к выбору наиболее оптимальной опции для лечения. Данная позиция также закреплена в обновленных рекомендациях GINA (V2.0, апрель 2019 г.) по трудной для лечения и тяжелой БА [13]. Кроме того, в обновленных рекомендациях предложен практический алгоритм выбора ГИБП в зависимости от фенотипа и индивидуальных особенностей пациента. Например, для лечения аллергической астмы рекомендовано применение омализумаба с учетом массы тела и исходного значения IgE в крови; для тяжелой эозинофильной БА – моноклональные антитела к ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб) или рецептору ИЛ-5 (бенрализумаб), а для Т2-астмы, тяжелой эозинофильной (при уровне эозинофилов в крови >150 кл/мкл), гормонозависимой БА (независимо от уровня эозинофилов в крови) и ТБА у пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД – моноклональные антитела к альфа-субъединице рецептора ИЛ-4 (ИЛ-4R α ; дупилумаб) [13].

До 2017 г. для лечения пациентов с ТБА в России был доступен только один ГИБП – моноклональное антитело (МАТ) к IgE омализумаб, предотвращающее связывание IgE с тучными клетками, базофилами и, соответственно, их дегрануляцию. Как известно, IgE является одним из ведущих факторов, играющих роль в патогенезе atopической/аллергической БА. В настоящее время в РФ зарегистрированы МАТ к ИЛ-5 – реслизумаб и меполизумаб, МАТ к рецептору ИЛ-5 – бенрализумаб, которые уменьшают уровень эозинофилов в крови, так как ИЛ-5 является ключевым фактором роста, миграции и выживания эозинофилов [14–16]. В то же время ИЛ-4 и ИЛ-13 выступают в качестве основных факторов Т2-иммунного ответа, активируя множественные типы клеток (например, тучные клетки, лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги) и индуцируя множественные медиаторы [например, IgE, гистамин, эйкозаноиды, лейкотриены, хемокины и цитокины, включая эотаксин, TARC (тимус-ассоциированный регуляторный хемокин), FeNO и ИЛ-5], участвующие в Т2-воспалении. ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ключевыми цитокинами Т2-воспаления, вовлеченными в патогенез многих atopических заболеваний, включая БА и АтД [17].

В апреле 2019 г. в РФ зарегистрирован ГИБП с принципиально другим механизмом действия – дупилумаб. Дупилумаб является рекомбинантным человеческим МАТ (IgG4), которое блокирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 путем специфического связывания с ИЛ-4R α , общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13. Препарат блокирует передачу сигналов ИЛ-4 через рецепторы I типа [ИЛ-4R α /гамма-цепь (γ c)] и общую передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецепторы II типа [ИЛ-4R α /альфа-1-субъединица рецептора интерлейкина-13 (ИЛ-13R α 1)]. Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом у пациентов снижает концентрацию многих из этих маркеров воспаления 2-го типа, включая IgE, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, TARC), а также снижает уровень FeNO. Показано, что блокирование пути передачи сигналов

ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом в гуманизированных моделях животных предотвращает последующие действия этих цитокинов и хемокинов, в том числе гиперплазию бокаловидных клеток, гиперреактивность гладкомышечных клеток дыхательных путей, эозинофильное воспаление в легких, другие воспалительные процессы в легких, а также предотвращает нарушение функции легких; при этом снижение выраженности эозинофильного воспаления в легких происходит независимо от нормального или повышенного уровня эозинофилов в крови [17]. Указанные факты позволяют сделать вывод, что дупилумаб обладает широким механизмом действия по сравнению с имеющимися биологическими препаратами для лечения ТБА.

Таким образом, у аллергологов и пульмонологов в настоящее время значительно расширились возможности персонализированного выбора терапии для пациентов с ТБА, поскольку все 5 перечисленных препаратов зарегистрированы в РФ.

После обсуждения изменений терминологии, механизма действия и выбора различных ГИБП проф. И.В. Лещенко и проф. Г.Л. Игнатова представили результаты базовых исследований фазы III исследований QUEST и VENTURE соответственно [18, 19].

В исследованиях QUEST и VENTURE оценивали частоту тяжелых обострений астмы, независимо от минимального количества эозинофилов или любых других биомаркеров Т2-воспаления (например, FeNO или IgE) при включении пациентов в оба исследования. В исследовании QUEST частота тяжелых обострений при применении дупилумаба в дозе 200 мг 1 раз в 2 нед снижалась на 48% и на 46% – при применении препарата в дозе 300 мг 1 раз в 2 нед соответственно; а в исследовании VENTURE снижение составило 59%, несмотря на существенное снижение дозы пероральных ГКС. В общей популяции, независимо от содержания эозинофилов и других биомаркеров воспаления 2-го типа, у пациентов, получавших либо 200 мг препарата дупилумаба, либо 300 мг 1 раз в 2 нед, произошло значительное снижение частоты тяжелых обострений астмы по сравнению с плацебо [18, 19].

Улучшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) было одинаковым, независимо от того, получали ли пациенты ИГКС в средней и высокой дозе или системные ГКС. Значительное улучшение ОФВ₁ наблюдалось уже в течение второй недели (QUEST и VENTURE) после первой инъекции препарата дупилумаб в дозе как 200 мг, так и 300 мг и сохранялось в течение 24 нед (VENTURE) и 52 нед (QUEST) [18, 19].

В исследовании VENTURE оценивалось влияние дупилумаба на снижение применения поддерживающих пероральных ГКС. Исходная средняя доза пероральных ГКС составляла 11,75 мг в группе плацебо и 10,75 мг в группе, получавшей дупилумаб. По сравнению с плацебо у пациентов, получавших дупилумаб, отмечалось большее снижение ежедневной дозы пероральных ГКС при сохранении контроля над астмой. Среднее общее снижение ежедневной дозы пероральных ГКС при сохранении контроля над астмой составляло 70,1% по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших дупилумаб, и 41,9% – в группе плацебо. Полной отмены удалось достичь у 48% больных, снижение дозы на 50% – у 80% больных, а снижение дозы до <5 мг/сут – у 69% [19].

Эксперты еще раз подчеркнули широту механизма действия и целевой популяции пациентов, которым может быть назначен дупилумаб, по сравнению с уже имеющимися биологическими препаратами, предназначенными для лечения ТБА.

При обсуждении результатов базовых исследований дупилумаба было отмечено, что препарат обладает благоприятным профилем безопасности. Частыми нежелательными явлениями в группе активной терапии были реакции в месте инъекции и транзиторная эозинофилия [17]. Препарат в целом хорошо переносился. В настоящее время в России только для дупилумаба разрешено введение препарата как медицинским работником, так и самостоятельное введение пациентом или лицом, ухаживающим за ним [17].

Во время обсуждения региональных особенностей ведения пациентов с ТБА эксперты подчеркнули, что в большинстве случаев решение о назначении ГИБП принимается коллегиально, в том числе с участием главного внештатного специалиста аллерголога или пульмонолога региона. Кандидатами для назначения ГИБП являются пациенты с ТБА, которая не контролируется за счет применения стандартной ингаляционной терапии в объеме, соответствующем IV–V ступени GINA и Российских рекомендаций. При этом в большинстве регионов наличие препарата в списке жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов является одним из обязательных условий для назначения препарата по жизненным показаниям. Наличие инвалидности практически не оказывает влияния на доступ пациентов к лекарственной терапии.

Перед назначением ГИБП все пациенты проходят обследование, объем которого регламентирован стандартом оказания медицинской помощи при БА и включает общий анализ крови с определением количества эозинофилов, общий анализ мокроты (при наличии продуктивного кашля) и определение уровня общего IgE, а также ряд других обязательных исследований (например, спирографию), оценку техники ингаляции, оценку сопутствующих заболеваний и необходимости их активного лечения, и др. Особое внимание уделяется таким сопутствующим заболеваниям, как аллергический ринит, ХПРС, АтД.

Что касается реальной клинической практики в регионах, то в большинстве случаев при наличии показаний к лечению ГИБП пациентам назначается омализумаб, а с 2018 г. в части регионов появилась возможность назначения реслизумаба и меполизумаба (в связи с их регистрацией в России). Бенрализумаб и дупилумаб применялись только в рамках клинических исследований, в том числе в откры-

той фазе продолженных исследований, когда пациенты из группы плацебо получали возможность перейти в группу активной терапии после завершения двойного слепого периода применения исследуемого препарата.

Сопутствующие аллергические заболевания у пациентов с ТБА также могут влиять на выбор ГИБП. Так, у пациентов с сочетанием ТБА и среднетяжелого/тяжелого АтД единственной лечебной опцией среди других ГИБП будет назначение дупилумаба, поскольку эффективность и безопасность этого препарата изучены в обоих популяциях и препарат зарегистрирован в России по двум перечисленным показаниям. У больных с сопутствующим ХПРС, особенно при наличии поздней эозинофильной астмы, непереносимости нестероидных противовоспалительных средств и без клинически значимой сенсibilизации к аллергенам наиболее оптимальным выбором могут быть ГИБП из группы блокаторов ИЛ-4/ИЛ-13 или блокаторов ИЛ-5/рецепторов к ИЛ-5. Стоит отметить, что в настоящее время из вышеперечисленных групп препаратов только у дупилумаба успешно завершились два клинических исследования фазы III (SINUS-24 и SINUS-52), доказавших эффективность у пациентов с ХПРС [20].

Учитывая результаты клинических исследований фазы III, определены профили пациентов, у которых дупилумаб является наиболее эффективным и может быть потенциально эффективным с учетом механизма действия: стероидозависимая БА (БА, требующая для достижения контроля не только комбинированной ингаляционной терапии, но и базисной терапии системными ГКС в течение не менее 50% времени года; или БА, которая не контролируется при попытке снижения дозы или отмены системных ГКС); тяжелая БА у пациентов с такими сопутствующими аллергическими заболеваниями, как АтД среднетяжелого и тяжелого течения, ХПРС; тяжелая неконтролируемая Т2-астма (с аллергическим, эозинофильным или смешанным фенотипом); тяжелая атопическая БА в случае неэффективности или отсутствия ответа на применение омализумаба; тяжелая эозинофильная БА у пациентов, которые не отвечают на применение моноклональных антител к ИЛ-5 или его рецептору.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691–706. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
- Chuchalin A, Khaltaev N, Antonov N, Galkin D. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Inter J Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;963. doi: 10.2147/copd.s67283
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). Accessed June 25, 2019. Available at: www.ginasthma.org
- Chung KF, Wenzel SE, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respiratory J*. 2013;43(2):343–73. doi: 10.1183/09031936.00202013
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*. 2012;18(5):716–25. doi: 10.1038/nm.2678
- Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exper Allergy*. 2017;47(2):161–75. doi: 10.1111/cea.12880
- Fahy JV. Type-2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunol*. 2014;15(1):57–65. doi: 10.1038/nri3786
- Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Amer J Respir Crit Care Med*. 2015;192(6):660–8. doi: 10.1164/rccm.201504-0763pp
- Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Amer J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388–95. doi: 10.1164/rccm.200903-0392oc
- Duncan EM, Fahy JV. The Role of Type 2 Inflammation in the Pathogenesis of Asthma Exacerbations. *Ann Amer Thorac Soc*. 2015;12(Suppl. 2):S144–S149. doi: 10.1513/AnnalsATS.201506-377AW
- Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, Bhakta NR, Woodruff PG, Fahy JV. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):388–94. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.036
- Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Ссылка активна на 19.07.2019 [10th International Classification of Diseases. Accessed July 19, 2019 (In Russ.)]. Available at: <https://mkb-10.com/index.php?pid=9170>

13. GINA Pocket Guide, "Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. V2.0, April 2019". Accessed July 19, 2019. Available at: <https://ginasthma.org/severeasthma/>
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нукала. Ссылка активна на 19.07.2019 [Instructions for the medical use of the drug Nukala. Accessed July 19, 2019 (In Russ.)]. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9500b78-9cf6-45c9-8336-16ef5348b722&t=
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синкейро. Ссылка активна на 19.07.2019 [Instructions for the medical use of the drug Sinkeiro. Accessed July 19, 2019 (In Russ.)]. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d2f201db-73ab-465c-afb8-3a04f78e1608&t=
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра. Ссылка активна на 19.07.2019 [Instructions for the medical use of the drug Fazenra. Accessed July 19, 2019 (In Russ.)]. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=92c7fd3d-70ee-4463-add3-e36de75ddd13&t=
17. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019. Ссылка активна на 19.07.2019 [Instructions for the medical use of the drug Dupiksent® (dupilumab). Registratsionnyi nomer LP-005440 ot 04.04.2019. Accessed July 19, 2019 (In Russ.)]. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=02f74b3c-76a5-4459-bcbb-e4c22516e145&t=
18. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New Engl J Med.* 2018;378(26):2486-96. doi: 10.1056/nejmoa1804092
19. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *New Engl J Med.* 2018;378(26):2475-85. doi: 10.1056/nejmoa1804093
20. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, 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

Поступила 05.12.2019