

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

Кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ПО

Рецензия д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО, Собко Елены Альбертовны на реферат ординатора первого года обучения по специальности «Терапия», Адамьян Рипсима Ашотовны по теме: «Тяжелая бронхиальная астма»

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке.

Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	+
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента: *Доказательствует требованиям*

26.04.2019 Дата:

Подпись рецензента:

пр.ср. Собко Е.А. Собко

Подпись ординатора:

Адамьян Р.А.

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

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.
Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:
«Тяжелая бронхиальная астма»

Выполнила:
Ординатор 1 года
Обучения, Адамян Р. А.

Содержание

1. Определение
2. Эпидемиология ТБА
3. Кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра
4. Фенотипы ТБА
5. Формулировка диагноза
6. Основные принципы дифференциальной диагностики ТБА
7. Патогенез ТБА
8. Тактика ведения
9. Обострения ТБА
10. Лечение ТБА
11. Заключение
12. Список литературы

Определение

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие

хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности

и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1].

Тяжелая БА (ТБА) – это БА, которая требует лечения, соответствующего ступеням 4–5 терапии по GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме) (высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) совместно с длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА) или антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР)/теофиллином), в предыдущий год или применения системных глюкокортикостероидов (ГКС) $\geq 50\%$ от объема предыдущего года для достижения и сохранения контроля или которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (рис. 1) [1, 2]. При этом течение контролируемой ТБА будет ухудшаться при снижении высоких доз ИГКС или системных ГКС (или биологических препаратов), а неконтролируемая БА определяется наличием по крайней мере одного из следующих признаков:

- плохой контроль симптомов: $>1,5$ балла по опроснику по контролю БА (Asthma Control Questionnaire, ACQ); <20 баллов по тесту по контролю БА (Asthma Control Test, АСТ) (или отсутствие контроля по критериям GINA);
- частые тяжелые обострения БА: ≥ 2 курсов системных ГКС (продолжительностью >3 дней

каждый) в предыдущий год;

- серьезные обострения: по крайней мере 1 госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или использование механической вентиляции в предыдущий год;

- ограничение бронхиальной проходимости: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) $<80\%$ должного (при условии, что ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) менее нижней границы нормальных значений) при соблюдении соответствующего отмывочного периода после приема бронхолитика.

Обострения БА – эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, требующие изменений обычного режима терапии. Для обострения БА характерно снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и ОФВ1.

ВЫБОР ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	СТУПЕНЬ 1	СТУПЕНЬ 2	СТУПЕНЬ 3	СТУПЕНЬ 4	СТУПЕНЬ 5
	Другие препараты для контроля заболевания	Рассмотреть ИГКС в низкой дозе	АЛТР Теофиллин в низкой дозе*	ИГКС в средней/высокой дозе ИГКС в низкой дозе + АЛТР (или + теофиллин*)	Добавить тиотропий*, ИГКС в средней/высокой дозе + АЛТР (или + теофиллин*)
ПРЕПАРАТ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ	КДБА по потребности		КДБА по потребности или ИГКС/формотерол в низкой дозе***		

Рис. 1. Основные принципы назначения фармакотерапии при ТБА.

ИЛ-5 – интерлейкин-5, КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты, ПГКС – пероральные ГКС, IgE – иммуноглобулин E. * Не рекомендуется для детей <12 лет. ** Для детей в

возрасте 6–11 лет предпочтительной терапией на ступени 3 является ИГКС в средней дозе. *** ИГКС/формотерол в низкой дозе представляет собой препарат неотложной помощи для пациентов, которым назначена терапия для контроля заболевания и неотложной помощи в форме будесонида/формотерола или беклометазона/формотерола в низких дозах. # Тиотропий в форме ингалятора “мягкого тумана” (soft-mist) – дополнительная терапия для пациентов с обострениями в анамнезе.

Эпидемиология ТБА

По меньшей мере 360 млн. пациентов во всем мире страдают БА [3]. В Российской Федерации, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – примерно 10% [4].

По официальной статистике, в Республике Беларусь на учете состоят 68 674 взрослых больных БА, из которых ТБА отмечается примерно у 20%. В Армении, по отчетам Национального информационно-аналитического центра здравоохранения Министерства здравоохранения,

ТБА имеет место у 0,2% населения, а в целом БА страдают 3,74% взрослых и 12,6% детей и подростков до 14 лет (по данным регистрационных показателей).

У большинства больных БА имеет место хороший ответ на традиционную терапию с достижением контроля заболевания. Однако существенная часть больных с трудными для терапии фенотипами БА, к которым относятся атопическая ТБА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, могут быть рефрактерны к традиционной терапии. К этой категории относятся примерно 5–10% больных БА, но на их лечение тратится более половины средств, требующихся для лечения всех больных БА [5].

Именно у этих больных отмечается высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью [4, 5]. В приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю больных с обострением БА приходится до 12% всех обращений, причем 20–30% больных нуждаются в госпитализации в специализированные отделения и примерно 4% больных – в госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии.

Приблизительно 5% всех больных с обострением БА требуется проведение интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в случае проведения ИВЛ летальность достигает 7%.

Кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

J45 Бронхиальная астма.

J45.0 Бронхиальная астма с преобладанием аллергического компонента.

J45.1 Неаллергическая БА.

J45.8 Смешанная БА.

J45.9 Бронхиальная астма неуточненная.

Фенотипы ТБА

Для ТБА характерны те же фенотипы, что и для БА в целом.

Аллергическая ТБА: наиболее легко распознаваемый фенотип, который обычно начинается в детстве, связан с наличием других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у пациента или его родственников.

Для этого фенотипа характерно эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с фенотипом аллергической БА обычно хорошо отвечают на терапию ИГКС.

Неаллергическая ТБА: чаще встречается и дебютирует у взрослых, не связана с аллергией.

Профиль воспаления дыхательных путей у больных с этим фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным. В зависимости от характера воспаления пациенты с неаллергической БА могут не отвечать на терапию ИГКС.

Аспириновая ТБА: ее выделяют в отдельный фенотип, подчеркивая наличие у таких пациентов гиперчувствительности к аспирину и некоторым другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), а также существенные отличия в ее патогенезе от других фенотипов БА.

В основе этого фенотипа чаще всего лежит интенсивное эозинофильное воспаление, требующее

для достижения контроля использования высоких доз противовоспалительных средств (ИГКС и зачастую системных ГКС). Нередко у больных аспириновой БА имеется хронический ринит с полипозом или полипозный риносинусит, которые утяжеляют течение БА и требуют назначения высоких доз интраназальных ГКС и частого применения системных ГКС.

Тяжелая БА с поздним дебютом: у некоторых пациентов, особенно у женщин, БА развивается впервые уже во взрослом возрасте (старше 40 лет). У таких больных чаще нет аллергии, и им, как правило, требуются более высокие дозы ИГКС, или они рефрактерны к терапии ИГКС.

Тяжелая БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей: у некоторых пациентов с длительным анамнезом БА развивается фиксированная обструкция дыхательных путей, которая, по-видимому, формируется вследствие ремоделирования бронхиальной стенки. Фиксированная бронхиальная обструкция характеризуется соотношением $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$ после адекватной бронходилатации (сальбутамол 400 мкг) при отсутствии или исключении диагноза хронической обструктивной болезни легких у данного пациента.

Тяжелая БА у больных с ожирением: у пациентов с ожирением и БА часто имеют место выраженные респираторные симптомы, не связанные с эозинофильным воспалением. Определение фенотипических особенностей заболевания является требованием времени, так как персонализированная медицина на основании отбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов БА) может предложить набор диагностических тестов и при подтверждении предполагаемого фенотипа – таргетную терапию и направленные методы профилактики. Следует отметить, что одному больному могут быть присущи черты двух и более фенотипов БА, кроме того, эта характеристика не является постоянной, и один фенотип может со временем приобретать черты другого фенотипа или полностью трансформироваться в другой фенотип [6].

Формулировка диагноза

В диагнозе должны быть указаны:

- этиология (если установлена);
- патогенетический вариант/фенотип;
- степень тяжести;
- уровень контроля;
- сопутствующие заболевания, которые оказывают влияние на течение БА;
- при наличии – обострение с указанием степени тяжести.

Примеры формулировок диагноза

- Бронхиальная астма аллергическая, тяжелое контролируемое течение. Аллергический ринит персистирующий, среднетяжелое течение. Аллергия к аллергенам клещей домашней пыли.

- Бронхиальная астма неаллергическая, тяжелое, частично контролируемое течение. Рецидивирующий полипозный риносинусит. Непереносимость НПВП (“аспириновая триада”).
- Бронхиальная астма аллергическая, тяжелое течение, обострение средней степени тяжести. Аллергический ринит сезонный, тяжелое течение. Аллергия к пыльцевым аллергенам (пыльца деревьев).
- Бронхиальная астма неаллергическая, тяжелое течение, обострение тяжелой степени (астматический статус). Ожирение II степени.

Основные принципы дифференциальной диагностики ТБА

- Диагностика ТБА основана на тех же принципах, что и постановка диагноза БА в целом. Подробно диагностические критерии, методы обследования при подозрении на БА у взрослых и детей описаны в национальных и международных рекомендациях [1, 7, 8].
- Эти характеристики являются общими и могут перекрываться, поскольку течение БА крайне вариабельно, более того, со временем степень тяжести у конкретного больного может изменяться.
- У больных с любой степенью тяжести БА могут иметь место легкие, среднетяжелые или тяжелые обострения. У ряда больных с интермиттирующей БА наблюдаются тяжелые и угрожающие жизни обострения на фоне длительных бессимптомных периодов с нормальной легочной функцией.
- Тяжесть БА у пациентов, получающих лечение, оценивается ретроспективно, исходя из объема терапии, необходимого для контроля симптомов и обострений. Она может быть оценена, когда пациент получает лечение препаратами для длительного контроля в течение нескольких месяцев. При достижении контроля заболевания объем терапии может быть уменьшен.
- Тяжесть БА – не статичная характеристика, она может изменяться.

Патогенез ТБА

Изучение патогенеза ТБА сфокусировано в настоящее время на характеристике воспаления, ассоциированного с БА. По данным гистологических исследований биопсийного материала из легких больных ТБА было продемонстрировано существование двух вариантов воспаления. Первый вариант ассоциирован с повышенным содержанием эозинофилов и утолщением базальной мембраны, второй характеризуется низким содержанием эозинофилов и отсутствием изменений в субэпителиальной базальной мембране. Разница между этими типами воспалительных и структурных изменений, предположительно, связана с двумя отличающимися друг от друга вариантами патогенеза ТБА [9].

Неинвазивное изучение фенотипов БА предполагает исследование образцов мокроты на предмет содержания гранулоцитов. Повышенным уровнем эозинофилов в мокроте считается их доля более 2% от всех лейкоцитов, содержащихся в образце [9]. Воспалительный каскад, приводящий к эозинофилии мокроты, называют Т2-типом воспаления, “аллергическим”, реализуемым с участием Т-хелперов 2-го типа (Th2) и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC-2). Для этого типа воспаления характерно повышение уровня интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-13 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, способствующего выживанию эозинофилов. Перечисленные цитокины также влияют на базофилы и тучные клетки [10].

В мокроте у больных ТБА могут быть обнаружены и другие гранулоциты, могут преобладать нейтрофилы, встречаться сочетанное повышение содержания эозинофилов и

нейтрофилов, может отсутствовать сколь бы то ни было значимое содержание клеток (малогранулоцитарный вариант) при отсутствии признаков воспаления. Патогенез БА и гиперреактивность дыхательных путей у таких пациентов очевидно отличаются от Т2-типа воспаления, в них могут быть задействованы разные типы или комбинации типов воспаления [9]. Обычно таких пациентов относят к категории не-Т2-БА. Нейтрофильное воспаление, возможно, тоже играет роль, а ИЛ-6 и ИЛ-17 сопричастны к развитию БА у части больных. Однако механизм формирования БА и ведение больных с подобными особенностями воспаления остаются плохо изученными [10].

Тактика ведения ТБА

Пациентов с ТБА следует направлять к специалистам, обладающим опытом лечения этого заболевания, для обследования и назначения терапии (рис. 2). Дополнительные обследования, которые необходимо назначать пациентам с подозрением на ТБА, дополнительные препараты или стратегии, которые могут использоваться в их лечении, представлены ниже.

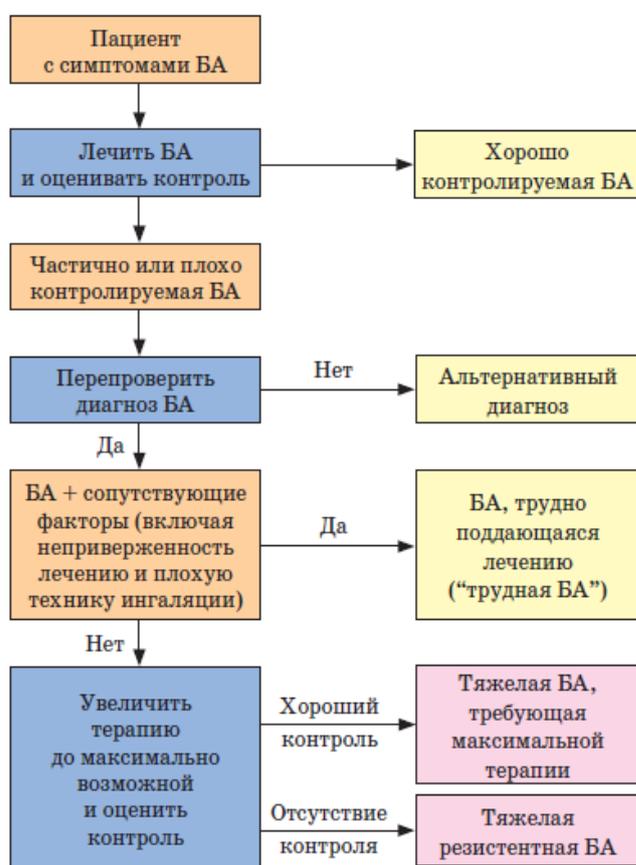


Рис. 2. Алгоритм выявления пациентов с трудной для контроля БА и ТБА.

Прежде чем рассматривать диагноз ТБА, необходимо исключить наиболее часто встречающиеся проблемы:

- плохая техника ингаляции (до 80% больных);
- низкая приверженность лечению (до 50% больных);

- ошибочный диагноз БА;
- наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на течение БА;
- продолжающийся контакт с триггером.

Обострения БА

Для ТБА характерен более высокий риск частых жизнеугрожающих обострений. Обострения БА представляют собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, но чаще всего обострение проявляется некупирующимися или плохо купирующимися приступами удушья, требующими изменений обычного режима терапии. Тяжелое обострение – это ухудшение течения БА, требующее применения системных ГКС (в случае приема пациентом стабильной поддерживающей дозы системных ГКС – ее увеличения) в целях предотвращения серьезных последствий [11].

Обострения могут развиваться у пациентов с уже известным диагнозом БА или быть первым проявлением БА. Обострения БА могут развиваться у любого пациента, независимо от тяжести

заболевания, но они считаются частым клиническим проявлением у пациентов с трудно контролируемой БА. Скорость развития обострения БА у разных пациентов может значительно варьировать – от нескольких минут или часов до 10–14 дней, равно как и время разрешения обострения – от 5 до 14 дней.

Больных с высоким риском смерти, связанной с БА, следует предупреждать о необходимости обращения за медицинской помощью в самом начале обострения. К этой группе относят пациентов с наличием следующих факторов:

- наличие в анамнезе жизнеугрожающего обострения БА;
- проведение ИВЛ по поводу обострения БА в анамнезе;
- наличие в анамнезе пневмоторакса или пневмомедиастинума;
- госпитализация по поводу обострения БА в течение последнего года;
- психологические проблемы (отрицание заболевания);
- социально-экономические факторы (недоступность медикаментов);
- недавнее уменьшение дозы или полное прекращение приема ГКС;
- низкий комплаенс;
- снижение перцепции (восприятия) одышки.

К обострению БА могут приводить различные триггеры, индуцирующие воспаление дыхательных путей или провоцирующие острый бронхоспазм. Эти триггеры могут значительно различаться у разных больных. К основным триггерам относятся инфекции респираторного тракта (в основном вирусы, чаще всего риновирусы), аллергены, аэрополлютанты, физическая нагрузка, метеорологические факторы, прием некоторых лекарственных препаратов (β -блокаторы, у больных с “аспириновой триадой” – НПВП), эмоциональные реакции и др. Другими факторами, которые способны приводить к обострению БА,

являются обострение риносинусита, гастроэзофагеальный рефлюкс, беременность и недостаточная терапия.

К факторам риска развития обострений относятся следующие:

- симптомы неконтролируемой БА;
- ИГКС не назначены, плохая приверженность терапии;
- чрезмерное использование короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА);
- низкий ОФВ₁, особенно <60 % от должного;⁷
- значительные психологические или социально-экономические проблемы;
- внешнее воздействие: курение, аллергены при сенсibilизации;
- сопутствующие заболевания: риносинусит, гастроэзофагеальный рефлюкс (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), аллергия, ожирение;
- эозинофилия мокроты или крови;

- беременность;
- эпизоды проведения интубации или интенсивной терапии из-за обострения БА, ≥ 1 тяжелого обострения за последние 12 мес.

Клиническая оценка состояния пациента с обострением БА

Клиническая оценка состояния больного с обострением БА, нарастающей одышкой и ухудшением газообмена должна быть проведена очень быстро и в то же время тщательно. Она должна включать историю заболевания, определение его тяжести, потенциальные провоцирующие факторы, оценку осложнений и ответа на терапию.

От степени тяжести обострения (табл. 1) зависит объем назначаемой терапии.

В процессе лечения следует регулярно оценивать критерии тяжести обострения, в частности,

ПСВ, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и показатели пульсоксиметрии.

Под *астматическим статусом* понимают эпизод острой дыхательной недостаточности вследствие обострения БА. В современных классификациях астматический статус эквивалентен

понятиям “жизнеугрожающая БА” и “БА, близкая к фатальной”.

Таблица 1. Степень тяжести обострений БА

Степень тяжести	Критерии
Умеренно тяжелое обострение БА	<p>Один из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • усиление симптомов; • ПСВ $\sim 50-75\%$ от лучшего или расчетного результата; • повышение частоты использования препаратов скорой помощи $\geq 50\%$ или дополнительное их применение в форме небулайзера; • ночные пробуждения, обусловленные возникновением симптомов БА и требующие применения препаратов скорой помощи
Тяжелое обострение БА	<p>Один из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПСВ $\sim 33-50\%$ от лучших значений; • частота дыхания > 25 в 1 мин; • пульс > 110 уд/мин; • невозможность произнести фразу на одном выдохе
Жизнеугрожающая БА БА, близкая к фатальной Астматический статус	<p>Один из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ПСВ $< 33\%$ от лучших значений; • $SpO_2 < 92\%$; • $PaO_2 < 60$ мм рт. ст.; • нормокапния ($PaCO_2 35-45$ мм рт. ст.) или гиперкапния ($PaCO_2 > 45$ мм рт. ст.); • “немое” легкое; • цианоз; • слабые дыхательные усилия; • брадикардия; • гипотензия; • утомление; • оглушение; • кома • потребность в проведении механической вентиляции легких
<p>Обозначения: $PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови, SpO_2 – насыщение артериальной крови кислородом.</p>	

Лечение ТБА

Основными целями лечения БА являются следующие (табл. 2):

- достижение и поддержание хорошего контроля симптомов БА в течение длительного времени;
- минимизация рисков возможных обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии.

Таблица 2. Уровни контроля БА

А. Контроль симптомов БА				
За последние 4 нед у пациента отмечались:		Уровень контроля		
		хорошо контролируемая	частично контролируемая	неконтролируемая
Дневные симптомы чаще чем 2 раза в неделю	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Ничего из перечисленного	1– 2 из перечисленного	3– 4 из перечисленного
Ночные пробуждения из-за БА	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще чем 2 раза в неделю	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Любое ограничение активности из-за БА	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
В. Факторы риска для неблагоприятных исходов				
<ul style="list-style-type: none"> • Оценивать факторы риска с момента постановки диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями • Функция легких не учитывается при оценке контроля симптомов (но снижение ОФВ₁ учитывается как фактор риска обострений) • Измерять функцию легких в начале терапии, затем спустя 3–6 мес лечения препаратами 				
Для длительного контроля с целью определения лучшего персонального ОФВ ₁ у пациента и затем периодически для оценки риска				
Потенциально модифицируемые независимые факторы риска обострений БА* <ul style="list-style-type: none"> • Неконтролируемые симптомы • Чрезмерное использование КДБА (>1 ингалятора 200 доз/мес) • Неадекватная терапия ИГКС: не назначались ИГКС; плохая приверженность; неправильная техника ингаляции • Низкий ОФВ₁, особенно <60% от должного • Существенные психологические или социально-экономические проблемы • Контакт с триггерами: курение, аллергены • Коморбидные состояния: ожирение, риносинуситы, подтвержденная пищевая аллергия • Эозинофилия мокроты или крови • Беременность 				
Другие важные независимые факторы риска обострений <ul style="list-style-type: none"> • Интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА • >1 тяжелого обострения за последние 12 мес 				
Факторы риска для развития фиксированной обструкции дыхательных путей <ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие или недостаточная терапия ИГКС • Экспозиция с: табачным дымом, вредными химическими, профессиональными агентами • Низкий исходный ОФВ₁, хроническая гиперсекреция слизи, эозинофилия мокроты или крови 				
Факторы риска для развития нежелательных побочных эффектов лекарств <ul style="list-style-type: none"> • Системные: частое применение системных ГКС; длительное применение высоких доз ИГКС; применение ингибиторов P450 • Локальные: высокие дозы ИГКС, плохая техника ингаляции 				
* Наличие одного или более из этих факторов повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются. При любом обострении необходимо рассмотрение поддерживающей терапии с целью оценки ее адекватности.				

При оценке контроля ТБА рекомендуется использование опросников (АСТ у детей с 4 до 11 лет, АСТ у детей от 12 лет и взрослых, АСQ-5).

Увеличение объема терапии (переход на ступень вверх) необходимо, если симптомы БА не контролируются и есть риски обострений и других неблагоприятных исходов, но только после проверки правильности поставленного диагноза, техники ингаляционного маневра, выполняемого больным, и приверженности к ранее назначенной терапии.

В случае достижения частичного контроля ТБА рекомендуется рассмотреть возможность увеличения объема терапии с учетом наличия более эффективных подходов к лечению, их безопасности, стоимости и удовлетворенности пациента достигнутым уровнем контроля.

При сохранении контроля ТБА в течение ≥ 3 мес и низком риске обострений рекомендуется уменьшение объема поддерживающей терапии с целью установления минимально необходимого сочетания медикаментозных средств и оптимальных доз препаратов, достаточных для контроля. Основные принципы назначения фармакотерапии при ТБА, изложенные в международных рекомендациях и поддерживаемые во многих странах мира, представлены на рис. 1. Больные ТБА получают терапию, описанную для ступеней 4 и 5, при этом у них часто не удается достичь контроля.

Все пациенты с персистирующими симптомами или обострениями БА, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению, соответствующему ступени 4, должны быть направлены к специалисту, занимающемуся экспертизой и лечением ТБА.

В качестве дополнительных препаратов к максимальной дозе ИГКС ≥ 1000 мкг (в эквиваленте беклометазона дипропионата) рекомендуются:

- тиотропий (дозированный жидкостный ингалятор);
- омализумаб;
- реслизумаб;
- меполизумаб;
- минимально возможная доза пероральных ГКС.

Взрослым пациентам, получающим терапию ступени 4 (ИГКС/ДДБА, или ИГКС/ДДБА в сочетании с другими базисными препаратами, или монотерапия ИГКС в высоких дозах), у которых не был достигнут контроль БА или сохраняются частые (≥ 2 в год) и/или тяжелые обострения БА (хотя бы 1 обострение в течение года, потребовавшее назначения системных ГКС или госпитализации), рекомендуется назначение тиотропия в ингаляторе Респимат.

Терапия омализумабом (анти-IgE (IgE – иммуноглобулины класса E)) рекомендуется взрослым, подросткам и детям старше 6 лет с аллергической ТБА, которая не контролируется лечением, соответствующим ступени 4.

Терапия реслизумабом, меполизумабом (моноклональные антитела анти-ИЛ-5) рекомендуется больным ТБА с эозинофильным типом воспаления (≥ 18 лет).

Взрослым пациентам с БА, принимающим пер оральные ГКС, которые ранее не получали ингаляционной терапии, рекомендуется постепенная отмена или уменьшение дозы системных ГКС при применении ИГКС в дозах до

2000 мкг/сут (в эквиваленте беклометазона дипропионата), если потребуется.

У детей в возрасте от 5 до 12 лет при превышении дозы ИГКС 800 мкг/сут рекомендуется пробное лечение ДДБА, тиотропием в дозированном жидкостном ингаляторе (с 6 лет), АЛТР или теофиллинами в течение примерно 6 нед с дальнейшим решением вопроса о тактике ведения.

Моноклональные антитела в лечении ТБА

Для таргетной терапии БА на сегодняшний день в мире применяют моноклональные антитела, взаимодействующие с ключевыми патогенетическими факторами, отвечающими за развитие воспалительного ответа при БА, – антитела к IgE и ИЛ-5. Разрабатываются препараты, направленные против других значимых ИЛ и их рецепторов. Место этих препаратов условно представлено на рис. 3.

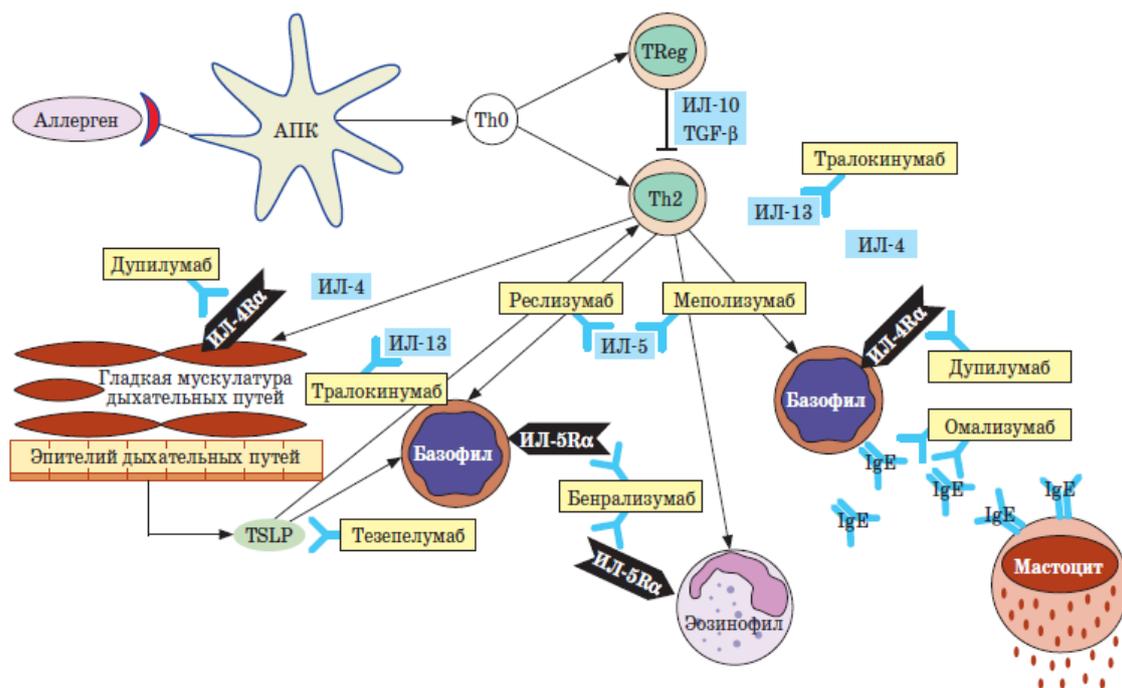


Рис. 3. Мишени для биологических препаратов, применяемых в лечении БА.

АПК – антигенпрезентирующие клетки, ИЛ-4 α , ИЛ-5 α – рецепторы к ИЛ-4 и ИЛ-5, TGF- β – трансформирующий фактор роста β , TReg – регуляторные Т-лимфоциты, TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин.

Анти-IgE-терапия

В развитии аллергической БА задействовано аллергическое воспаление 1-го типа (по классификации Gell–Coombs, 1975), одним из основных участников которого является IgE. Он связывается с высокоаффинными рецепторами, расположенными на поверхности тучных клеток, базофилов, антигенпрезентирующих дендритных клеток, формируя сенсibilизацию к причинно-значимому для данного пациента аллергену.

При поступлении аллергена в сенсibilизированный организм происходит его связывание с IgE, фиксированными на рецепторах эффекторных клеток, что, в свою очередь, стимулирует выброс из них провоспалительных цитокинов и развитие симптомов. Именно поэтому связывание моноклональными антителами свободного IgE в крови у больного БА стало первой и значимой целью при создании биологической молекулы противоастматического направления.

Омализумаб – рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, связывающие свободный IgE и препятствующие его взаимодействию с рецепторами тучных клеток, базофилов и других участников аллергического воспаления 1-го типа [10]. Препарат дозируется индивидуально, в зависимости от массы тела пациента и исходного уровня общего IgE, назначается в виде подкожных инъекций 1 раз в 2–4 нед. Лечение омализумабом приводит к уменьшению симптомов БА, увеличению спирометрических показателей, способствует снижению потребности в использовании препаратов неотложной терапии, повышению качества жизни, снижению риска развития обострений и госпитализаций [12, 13].

Наиболее частыми побочными эффектами, описанными при использовании омализумаба, являются местные реакции, встречающиеся в $\leq 45\%$ случаев. Как правило, эти реакции проходят самостоятельно и не требуют дополнительной терапии [13]. Описан также минимальный риск развития анафилаксии, оцениваемый разными авторами до 0,2%. Большинство системных реакций на омализумаб развиваются в первые 60–90 мин от момента введения препарата, что диктует необходимость пребывания пациента под

наблюдением медицинского персонала в учреждении, оборудованном для оказания помощи при анафилаксии в течение этого времени [10].

Анти-ИЛ-5-антитела

Интерлейкин-5 – это ключевой цитокин при эозинофильной ТБА, высвобождаемый Th2 под действием аллергических стимулов и ИЛС-2 под действием неспецифических раздражителей, включая патогены, поллютанты, табачный дым, механические и термические повреждающие факторы. Интерлейкин-5 привлекает эозинофилы в зону воспаления, активирует их и увеличивает их выживаемость. Все эти факторы послужили обоснованием необходимости разработки антител к ИЛ-5 как перспективных противоастматических препаратов.

В настоящее время созданы три молекулы моноклональных антител к ИЛ-5. Две из них – меполизумаб и реслизумаб – взаимодействуют со свободным ИЛ-5, одна – бенрализумаб – с α -цепью высокоаффинного рецептора для ИЛ-5.

Реслизумаб – это гуманизированные моноклональные антитела (IgG4к), высокоаффинные к ИЛ-5, препарат разработан для лечения пациентов с неконтролируемой БА эозинофильного фенотипа в качестве поддерживающей терапии для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких у взрослых пациентов в возрасте ≥ 18 лет. Реслизумаб показан больным БА с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля (сохранение персистирующих симптомов и/или частых обострений БА), несмотря на стандартное лечение, соответствующее ступени 4–5 по GINA [1, 14, 15].

Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг, препарат применяется 1 раз каждые 4 нед (в виде внутривенной инфузии в течение 20–50 мин) в качестве дополнения к стандартной терапии БА, которая должна включать как минимум среднюю дозу ИГКС (минимум 440 мкг ингаляционного флутиказона пропионата или эквивалентная суточная доза других ИГКС) [15].

В контролируемых клинических исследованиях III фазы получены данные, обосновывающие эффективность и безопасность реслизумаба у больных ТБА ($\geq 1,5$ балла по ACQ) с повышенным числом эозинофилов (≥ 400 клеток/мкл), а также у пациентов с умеренной БА или БА, неконтролируемой, несмотря на лечение умеренными или высокими дозами ИГКС [16, 17]. Было отмечено снижение частоты обострений БА (до 59%), раннее и стабильное улучшение функции легких, снижение выраженности симптомов и улучшение контроля БА, улучшение качества жизни пациентов, выраженное снижение эозинофилии крови и мокроты [16–21].

При долгосрочном наблюдении за пациентами было продемонстрировано, что реслизумаб переносится хорошо. К наиболее частым нежелательным явлениям (НЯ), общим как для пациентов группы плацебо, так и для пациентов группы реслизумаба, следует отнести НЯ, связанные с ухудшением течения БА и аллергического ринита, назофарингиты, синуситы и инфекции верхних дыхательных путей, головную боль, бронхиты и инфекции мочевыводящих путей [17]. В клинических исследованиях у 0,3% пациентов с ТБА была зарегистрирована реакция, расцененная как анафилактическая, в связи с приемом реслизумаба. Проявления включали кожные реакции или реакции со стороны слизистой оболочки, диспноэ, хрипы, желудочно-кишечные симптомы и озноб. Эти НЯ наблюдались во время или сразу после завершения инфузии реслизумаба и были полностью устранены без последствий при помощи соответствующего стандартного лечения. Ни у одного из пациентов не наблюдалось развития иммунной реакции в виде образования антител в ответ на прием реслизумаба [15, 16].

Меполизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1к) к ИЛ-5 человека с высокими аффинностью и специфичностью. Меполизумаб ингибирует

биологическую активность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ-5 с α -цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Меполизумаб показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии эозинофильной ТБА у пациентов старше 18 лет [22].

Препарат демонстрирует высокую эффективность у пациентов с числом эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/мкл на момент начала терапии или с числом эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл в предшествующие 12 мес и историей обострений на фоне применения высоких доз ИГКС совместно с дополнительным поддерживающим лечением и/или зависимостью от системных ГКС [23].

Меполизумаб выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения. Рекомендуются доза составляет 100 мг препарата в виде подкожной инъекции 1 раз каждые 4 нед независимо от массы тела пациента.

Установлено, что меполизумаб оказывает значимое влияние на клинически важные исходы у пациентов с рефрактерной эозинофильной БА, улучшая контроль над заболеванием и качество жизни. Частота развития клинически значимых обострений через 24 нед терапии меполизумабом сокращалась на 58%, а частота обострений, требующих госпитализаций и/или вызовов скорой помощи, – на 68% в сравнении с группой плацебо. На фоне лечения меполизумабом отмечалось значимое увеличение ОФВ1 до применения бронхолитического препарата в сравнении с плацебо [24]. Препарат позволяет значимо уменьшить поддерживающую дозу системных ГКС при сохранении уровня контроля БА [25]. Меполизумаб имеет благоприятный профиль безопасности [22–25].

Лечение больных ТБА в последнее время всё чаще осуществляется с применением иммунобиологических препаратов, представляющих моноклональные антитела, направленные против одного из патогенетически значимых факторов воспаления при БА. Решение вопроса о назначении таргетной терапии принимается с участием врачей-экспертов/врачебной комиссии/консилиума.

Лечение иммунобиологическими препаратами проводится врачом-специалистом (аллергологом, пульмонологом, иммунологом).

Для эффективного назначения указанных дорогостоящих биопрепаратов необходим поиск чувствительных и специфичных биомаркеров, позволяющих разработать четкие аргументированные критерии для определения группы больных с наиболее четким прогнозом положительного ответа на указанную терапию. Кроме того, поскольку речь идет о неопределенной длительности лечения, должны быть разработаны критерии для оценки эффективности терапии и целесообразности ее продолжения [26, 27].

Представленный ниже алгоритм ведения больного БА, плохо контролируемой при применении высоких доз ИГКС в комбинации с ДДБА и/или другими препаратами ступени 4 (согласно GINA, 2014–2018), включает в себя несколько шагов и рекомендаций (рис. 4). Он предполагает выбор либо омализумаба (анти-IgE), либо реслизумаба или меполизумаба (анти-ИЛ-5), поскольку именно эти препараты в настоящее время разрешены к применению в качестве лечебных средств для пациентов с ТБА во многих странах. Кандидатами для назначения иммунобиологических препаратов по поводу ТБА являются следующие пациенты с анамнезом ≥ 6 мес лечения ТБА:

- получающие терапию БА в объеме, соответствующем ступени 4 по GINA (2018): средние/высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА/АЛТР/продолжительным теофиллином + тиазидом на регулярной основе или системные ГКС;
- имеющие на фоне проводимой терапии неконтролируемое течение заболевания ($>1,5$ балла по АСQ, <20 баллов по АСТ);
- или утрачивающие контроль БА при отмене высоких доз ИГКС или системных ГКС [2].

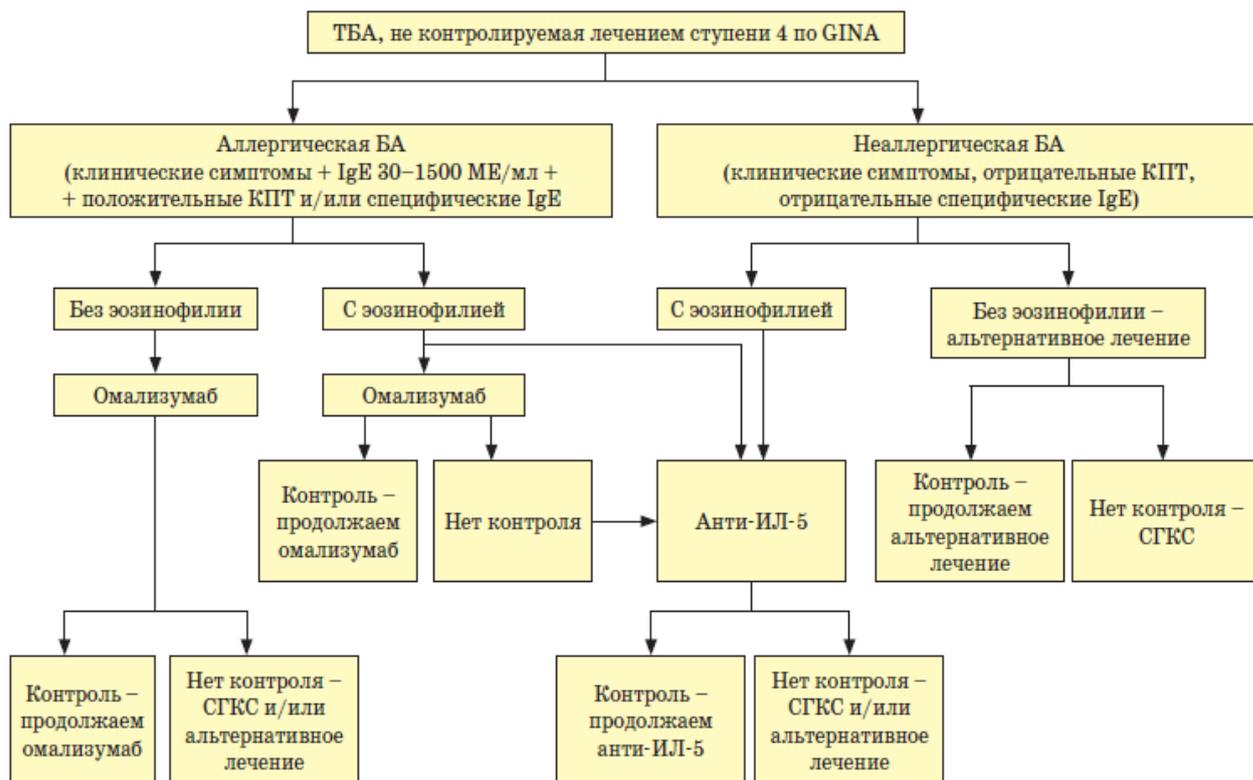


Рис. 4. Алгоритм выбора иммунобиологического препарата для пациентов с ТБА. КПП – кожные прик-тесты, СГКС – системные ГКС.

У каждого пациента, являющегося кандидатом для назначения биологической терапии, должны быть проведены все ступени диагностического алгоритма, изложенного выше, а также установлены актуальные значения уровня эозинофилии периферической крови и общего IgE.

В зависимости от анамнестических указаний, клинических особенностей течения болезни, наличия гиперчувствительности к одному из круглогодичных аллергенов и значения лабораторных маркеров врач-специалист определяет точный диагноз с указанием фенотипа БА (аллергическая или неаллергическая), а в дальнейшем выбирает соответствующий препарат для больного. Осуществление контроля эффективности назначенного лечения предполагается не ранее чем через 16 нед от начала биологической терапии. Критериями эффективности проводимого лечения являются клинические характеристики течения БА, спирометрические показатели, кратность и тяжесть обострений БА. Уровень общего IgE в сыворотке крови в процессе лечения омализумабом не определяют, так как он существенно изменяется под действием назначенного препарата и не является в дальнейшем

значимым маркером для оценки эффективности проводимой терапии.

В случае неэффективности проводимой терапии с использованием биологических молекул пациенты возвращаются к ранее применявшемуся лечению, с возможным добавлением к нему системных ГКС или иных альтернативных методов лечения (ступень 5 согласно GINA – макролиды, бронхиальная термопластика, другие методы лечения).

Заключение

Бронхиальная астма – сложное, гетерогенное и распространенное во всех возрастных группах заболевание. У большинства больных контроль БА достигается и поддерживается при помощи традиционной терапии ИГКС или их комбинацией с ДДБА и/или АЛТР. Но у пациентов с ТБА нередко имеют место рефрактерность к традиционной терапии и склонность к развитию тяжелых обострений БА.

Новое направление в лечении ТБА представляет использование моноклональных антител, направленных против основных цитокинов, участвующих в формировании воспаления при БА. Биологические препараты являются многообещающим лечебным средством для пациентов с резистентной к традиционной терапии БА, так как они направлены на подавление конкретного механизма, контроля которого не удается достичь при помощи других терапевтических приемов.

В то же время следует помнить о том, что для достижения оптимального эффекта таргетной терапии и исключения неоправданных затрат требуется строго отбирать пациентов, на основании не только клинических, но и биологических критериев, учитывая то, что применение иммунобиологических препаратов является дорогостоящим лечением.

Список литературы

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2018. Available from: www.ginasthma.com Accessed 2018 Nov 15.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chaney P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European Respiratory Journal* 2014 Feb;43(2):343-73.
3. 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. *The Lancet Respiratory Medicine* 2017 Sep;5(9):691-706.
4. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov N, Galkin DV, Manakov LG, Antonini P, Murphy M, Solodovnikov AG, Bousquet J, Pereira MH, Demko IV. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014 Sep;9:963-74.
5. Чучалин А.Г., Абелевич М.М., Архипов В.В., Астафьева Н.Г., Ашерова И.К., Балаболкин И.И., Балева Л.С., Баскакова А.Е., Блохин Б.М., Богорад А.Е., Брисин В.Ю., Волков И.К., Геппе Н.А., Головин М.Б., Горячкина Л.А., Дронов И.А., Елкина Т.Н., Ермакова И.Н., Ермакова М.К., Жаков Я.И., Заболотских Т.В., Зайцева О.В., Иванова Н.А., Ильенкова Н.А., Ильина Н.И., Камаев А.В., Кованова М.Н., Кожевникова Т.Н., Козлов В.К., Козлова Л.В., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Коростовцев Д.С., Кулагина В.В., Куликова Н.И., Ли Т.С., Липина В.Р., Лукина О.Ф., Макарова И.В., Малахов А.Б., Маланичева Т.Г., Машукова Н.Г., Мельникова И.М., Мещеряков В.В., Мизерницкий Ю.Л., Мокина Н.А., Ненашева Н.М., Неретина А.Ф., Огородова Л.М., Почивалов А.В., Продеус А.П., Ревякина В.А., Розинова Н.Н., Рывкин А.И., Саввина Н.В., Сенцова Т.Б., Сидоренко И.В., Скачкова М.А., Сорока Н.Д., Спичак Т.В., Файзуллина Р.М., Фурман Е.Г., Царькова С.А., Чепурная М.М., Шаровская Г.И., Щербина А.Ю., Шеплягина Л.А., Эрдес С.И. Национальная программа “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика”. 4-е изд. испр. и доп. М.; 2012. 184 с. 6. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. Знахуренко А.А., Лешенкова Е.В., Козырева Л.В., Асатиани Н. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив* 2015;87(12):26-31.
7. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Vaena Cagnani CE, Bleecker ER, Brightling CE, Burney P, Bush A, Busse WW, Casale TB, Chan-Yeung M, Chen R, Chowdhury B, Chung KF, Dahl R, Drazen JM, Fabbri LM, Holgate ST, Kauffmann F, Haahtela T, Khaltaev N, Kiley JP, Masjedi MR, Mohammad Y, O’Byrne P, Partridge MR, Rabe KF, Togias A, van Weel C, Wenzel S, Zhong N, Zuberbier T. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010 Nov;126(5):926-38.
8. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2017. Доступно по: www.pulmonology.ru Ссылка активна на 15.11.2018.
9. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. *Consilium Medicum* 2016;18(11):30-8.
10. Peters SP, Jones SP, Haselkorn SP, Mink DR, Valacer DJ, Weiss ST. Real-World Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national Web-based survey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007 Jun;119(6):1454-61.
11. Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, Boushey HA, Camargo CA Jr, Gern J, Heymann PW, Martinez FD, Mauger D, Teague WG, Blaisdell C. Asthma outcomes: exacerbations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012 Mar;129(3 Suppl):S34-48.

12. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015 Apr;135(4):896-902.
13. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new-targeted therapies. *Journal of Internal Medicine* 2016;279:192-204.
14. Jarjour NN, Erzurum SC, Bleecker ER, Calhoun WJ, Castro M, Comhair SA, Chung KF, Curran-Everett D, Dweik RA, Fain SB, Fitzpatrick AM, Gaston BM, Israel E, Hastie A, Hoffman EA, Holguin F, Levy BD, Meyers DA, Moore WC, Peters SP, Sorkness RL, Teague WG, Wenzel SE, Busse WW; NHLBI Severe Asthma Research Program (SARP). Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012 Feb;185(4):356-62.
15. Walsh GM. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. *Biologics* 2013;7:7-11.
16. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Синкейро (реслизумаб). Регистрационный номер ЛП-004265. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d2f201db-73ab-465c-afb8-3a04f78e1608&t= Ссылка активна на 15.11.2018.
17. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, Maspero JF, O'Brien C, Korn S. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015 May;3(5):355-66.
18. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Shalit Y, Garin M. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe asthma and elevated blood eosinophil counts: an open-label extension study. Presented at the American Thoracic Society (ATS) International Conference; 2015 May 15–20; Denver, Colorado.
19. Data on file (Clinical study report: a 12-month, double blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of Reslizumab [3.0 mg/kg] in the reduction of clinical asthma exacerbations in patients [12–75 years of age] with eosinophilic asthma. Study C38072/3082). Summary 15.47. Horsham, PA: Teva Respiratory, LLC; 2015.
20. Cinqair prescribing information. Horsham, PA: Teva Respiratory, LLC; 2016.
21. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2011 Nov;184(10):1125-32.
22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нукала. Регистрационный номер ЛП-004794. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9500b78-9cf6-45c9-8336-16ef5348b722&t= Ссылка активна на 15.11.2018.
23. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, Brightling CE, Pavord ID. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016 Jul;4(7):549-56.
24. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten Brinke A. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2017 May;5(5):390-400.
25. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *The New England Journal of Medicine* 2014 Sep;371(13):1189-97.

26. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. Российский аллергологический журнал 2013;1:15-24.
27. Stephenson L. Monoclonal antibody therapy for asthma. Clinical Pulmonary Medicine 2017 Nov;24(6):250-7.