

УДК 616.248



Таргетная терапия бронхиальной астмы у детей и подростков: описательный обзор

М.С. Матевосова¹, Л.И. Агапитов¹, И.А. Аверина^{1,2}, И.В. Соколова²,
С.В. Зотова², Р.А. Черниговский^{1,2}

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

² Клиническая больница № 10 – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России», Россия, 357341, г. Лермонтов, ул. Ленина, д. 26

E-mail: milalean2001@gmail.com

Получена 05.11.2024

После рецензирования 23.12.2024

Принята к печати 30.12.2024

Цель. Провести оценку результатов клинических исследований, посвящённых изучению эффективности и безопасности терапии бронхиальной астмы (БА) генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) у детей и подростков.

Материалы и методы. Для написания данной обзорной статьи был проведён поиск полнотекстовых публикаций в базе данных PubMed. Были проанализированы работы по изучению эффективности и безопасности применения биологических препаратов — моноклональных антител, в лечении БА, рефрактерной к терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и бета-2-агонистами, у детей и подростков с 2010 по 2025 гг. с использованием следующих ключевых запросов: «bronchial asthma», «monoclonal antibodies», «anti-IgE antibody», «anti-IL-receptor antibody», «anti-thymic stromal lymphopoietin antibody», «adolescents», «children».

Результаты. Наблюдаемый продолжающийся и неуклонный рост заболеваемости БА, вовлечённость нескольких систем органов в патологический процесс, сложность выбора тактики лечения, высокая стоимость терапии и необходимость в мониторинге состояния пациента ставят рассматриваемое заболевание на особое место среди современных проблем медицины. На сегодняшний день достижения в области генной инженерии позволили внедрить в медицинскую практику ГИБП — препараты моноклональных антител, в качестве одной из ступеней лечения плохо контролируемой и резистентной к терапии препаратами первой линии БА средней и тяжёлой степени тяжести. По данным последних клинических исследований среди детей и подростков, биологические препараты в разной степени способны влиять на контроль симптомов, функцию лёгких, частоту обострений, обращений за неотложной медицинской помощью и госпитализаций, а также снижение дозировок применяемых глюкокортикостероидов и бета-2-агонистов.

Заключение. На сегодняшний день отмечаются положительные результаты применения моноклональных антител в терапии БА, однако данные клинических исследований среди детей и подростков ограничены. Также недостаточно информации о последствиях механизма действия данных препаратов в отношении длительного ингибирования иммунной системы и снижения содержания эозинофилов в сыворотке крови в развивающемся организме ребенка. Для формулирования окончательного вывода необходимо дальнейшее изучение долгосрочной эффективности и безопасности применения биологических препаратов в педиатрической практике в целях борьбы с этой серьёзной общественной угрозой.

Ключевые слова: бронхиальная астма; моноклональные антитела; иммуноглобулин E; интерлейкины; тимический стромальный лимфопоэтин; педиатрия

Список сокращений: БА — бронхиальная астма; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; ГКС — глюкокортикостероиды; GINA — Глобальная инициатива по борьбе с астмой; IgE — иммуноглобулин E; ОФВ1 — объём форсированного выдоха за 1 секунду; ИФН-α — интерферон-альфа; ИЛ — интерлейкин-4; ТСП — тимический стромальный лимфопоэтин.

Для цитирования: М.С. Матевосова, Л.И. Агапитов, И.А. Аверина, И.В. Соколова, С.В. Зотова, Р.А. Черниговский. Таргетная терапия бронхиальной астмы у детей и подростков: описательный обзор. *Фармация и фармакология*. 2024;12(5):362-373. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-362-373

© М.С. Матевосова, Л.И. Агапитов, И.А. Аверина, И.В. Соколова, С.В. Зотова, Р.А. Черниговский, 2024

For citation: M.S. Matevosova, L.I. Agapitov, I.A. Averina, I.V. Sokolova, S.V. Zotova, R.A. Chernigovsky. Targeted therapy of bronchial asthma in children and adolescents: A narrative review. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(5):362-373. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-362-373

Targeted therapy of bronchial asthma in children and adolescents: A narrative review

M.S. Matevosova¹, L.I. Agapitov¹, I.A. Averina^{1,2}, I.V. Sokolova², S.V. Zotova², R.A. Chernigovsky^{1,2}

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

²Clinical Hospital No. 10 – branch of North Caucasus Federal Scientific and Clinical Center,
26 Lenin Str., Lermontov, Russia, 357341

E-mail: milalean2001@gmail.com

Received 05 Nov 2024

After peer review 23 Dec 2024

Accepted 30 Dec 2024

The aim. To evaluate the results of clinical studies on the efficacy and safety of bronchial asthma (BA) therapy with genetically engineered biologicals (GEBP) in children and adolescents.

Materials and methods. For writing this review article, a search for full-text publications was conducted in the PubMed database. Studies on the efficacy and safety of biologicals — monoclonal antibodies, in the treatment of BA refractory to therapy with inhaled glucocorticosteroids and beta-2-agonists, in children and adolescents from 2010 to 2025 were analyzed using the following key queries “bronchial asthma”, “monoclonal antibodies”, “anti-IgE antibody”, “anti-IL-receptor antibody”, “anti-thymic stromal lymphopoietin antibody”, “adolescents”, “children”.

Results. The observed continuing and steady increase in the incidence of BA, the involvement of several organ systems in the pathological process, the difficulty in choosing treatment tactics, the high cost of therapy, and the need to monitor the patient’s condition place this disease in a special place among modern medical problems. To date, advances in genetic engineering have made it possible to introduce GEBPs — monoclonal antibody drugs, into medical practice as one of the steps in the treatment of poorly controlled and resistant to first-line therapy BA of moderate and severe severity. According to recent clinical studies among children and adolescents, biologicals to varying degrees can affect symptom control, lung function, frequency of exacerbations, requests for emergency medical care and hospitalizations, as well as reducing the dosages of glucocorticosteroids and beta-2-agonists used.

Conclusion. To date, positive results have been noted in the use of monoclonal antibodies in the treatment of BA, but clinical trial data among children and adolescents are limited. There is also insufficient information about the consequences of the mechanism of influence of these drugs in relation to long-term inhibition of the immune system and a decrease in the content of eosinophils in the blood serum in the developing child’s body. To formulate a final conclusion, further study of the long-term efficacy and safety of biologicals in pediatric practice is necessary in order to combat this serious public threat.

Keywords: bronchial asthma; monoclonal antibodies; immunoglobulin E; interleukins; thymic stromal lymphopoietin; pediatrics

Abbreviations: BA — bronchial asthma; GEBP — genetically engineered biological products / biologicals; GCs — glucocorticosteroids; GINA — Global Initiative for Asthma; IgE — immunoglobulin E; FEV1 — forced expiratory volume in 1 second; IFN- α — interferon-alpha; IL — interleukin-4; TSLP — thymic stromal lymphopoietin.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. В настоящее время БА является одной из самых распространённых патологий среди детей и подростков. Основу развития заболевания представляет гиперактивный иммунный ответ организма на воздействие специфических факторов внешней среды — причинно-значимых триггеров [1].

На сегодняшний день наблюдаемая тенденция роста заболеваемости БА находится в прямой зависимости от уровня урбанизации и экологической ситуации в мире [2]. Так, согласно эпидемиологическим данным, в 2019 году заболевание наблюдалось у 262 млн человек [3]. В 2020 году Центр по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) опубликовал сведения по распространённости БА в США: заболевание отмечается у 25,25 млн пациентов, из которых

4,2 млн — дети. Уже в 2021 году наблюдается увеличение последнего показателя — 4,68 млн человек¹. В России на 2022 год было зарегистрировано 313 тыс. детей, страдающих данной патологией². Судя по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, будет наблюдаться дальнейшее увеличение числа пациентов, и уже в 2025 году оно составит более 400 млн человек в мире [4].

Заболевание значительно снижает качество жизни пациентов, оказывая негативное влияние не только на показатели физического здоровья, но и на ежедневную деятельность: успеваемость в школе и дополнительных секциях, занятия спортом, взаимодействие с ровесниками, социализацию в обществе, что является важным и неотъемлемым этапом в жизни каждого ребенка [5, 6]. Все это, безусловно, влияет на психическое состояние

¹ Most Recent Asthma Data. CDC. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm

² ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://mednet.ru/>

растущего организма, обуславливая наличие у пациентов таких симптомов, как подавленное настроение, повышенная утомляемость, упадок сил. Связь между рассматриваемым заболеванием и психическими расстройствами во взрослом возрасте, в очередной раз, находит свое подтверждение в одном из недавних исследований: большое депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, специфические фобии, а также посттравматический стресс, переизбыток и злоупотребление алкоголем чаще наблюдаются у пациентов, страдающих БА, чем у населения в целом [7].

У значительного числа пациентов (10% больных по последним эпидемиологическим данным [8], из них 5% — дети и подростки [9]) наблюдается рефрактерная БА, терапия которой препаратами первой линии — высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) и бета-2-агонистов — не приводит к должному контролю симптомов, что создает необходимость в поисках новых более эффективных лекарственных препаратов [10]. Кроме того, механизм действия ГКС характеризуется своей неизбирательностью — гормональные препараты оказывают негативное влияние на многие органы и ткани. Длительное применение данной фармакологической группы влечёт за собой развитие ряда нежелательных реакций и побочных эффектов, значительно снижая качество жизни пациентов. Так, в исследованиях среди лиц, принимающих ГКС, наблюдается повышенный риск осложнений со стороны ряда систем органов: опорно-двигательной (переломы, остеопороз, миопатия), сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), эндокринной (ожирение, сахарный диабет, аменорея), пищеварительной (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). Отмечаются осложнения со стороны органов зрения — глаукома и катаракта. У детей наиболее часто наблюдается замедление роста. На коже появляется угревая сыпь, наблюдаются сухость и шелушение. Приём ГКС связан с риском развития таких психических расстройств, как депрессия и тревожность. Также описываются случаи роста инфекционных заболеваний, что связано с иммуносупрессивным действием данной группы лекарственных средств [11]. Ежедневный приём ГКС в высоких дозах способствует подавлению функции надпочечников согласно механизму отрицательной обратной связи из-за экзогенного поступления гормонов в организм [12]. Было выяснено, что даже краткосрочная терапия может приводить к развитию перечисленных нежелательных явлений [13]. Терапия высокими дозами бета-2-агонистов также демонстрирует неоднозначные результаты в ряде исследований. На сегодняшний день сформулирован вывод о минимальной эффективной дозе препаратов данной фармакологической группы при терапии

БА у взрослых и подростков, однако она до сих пор не определена у детей младшего возраста [14]. Более того, приём данной группы препаратов может приводить к побочным эффектам, связанным со стимулирующим влиянием на симпатическую нервную систему, что особенно опасно у пациентов рассматриваемой возрастной группы.

На сегодняшний день в международных клинических рекомендациях по лечению БА у детей и подростков рассматривается назначение биологических препаратов — моноклональных антител, в зависимости от фенотипа заболевания с целью достижения контроля БА, который не был достигнут применением препаратов, рекомендованных на предыдущих этапах лечения. Создание генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), бесспорно, является революционным прорывом и одним из главных достижений современной медицины. Их внедрение в клиническую практику открыло новые возможности и позволило сделать большой шаг в лечении многих патологических состояний. Механизм действия данной фармакологической группы заключается в их взаимодействии с конкретными молекулами, являющимися ключевыми звеньями патогенеза, что предотвращает развитие патологии и улучшает качество жизни пациентов.

ЦЕЛЬ. Провести оценку результатов клинических исследований, посвящённых изучению эффективности и безопасности терапии бронхиальной астмы препаратами моноклональных антител у детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для написания данной обзорной статьи был проведён поиск полнотекстовых публикаций в базе данных PubMed. Были проанализированы работы по изучению применения препаратов моноклональных антител в лечении БА, рефрактерной к терапии ингаляционными ГКС и бета-2-агонистами, у детей и подростков с 2010 по 2025 гг. с использованием следующих ключевых запросов: «bronchial asthma», «monoclonal antibodies», «anti-IgE antibody», «anti-IL-receptor antibody», «anti-thymic stromal lymphopoietin antibody», «adolescents», «children». В результате было найдено 1296 источников. Критериями исключения были: не полнотекстовые статьи ($n=21$), а также работы, не затрагивающие напрямую тему обзора ($n=1222$). В результате в данный обзор было включено 53 научные работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Моноклональные антитела к иммуноглобулинам E

В Международных клинических рекомендациях Глобальной инициативы по борьбе с астмой (GINA) детям старше 6 лет с рефрактерной БА средней и тяжёлой степени тяжести, неконтролируемой приёмом высоких доз ингаляционных ГКС и длительно действующих бета-2-агонистов, рекомендуется

приём гуманизованного моноклонального антитела к иммуноглобулинам Е (IgE) – омализумаба³. Омализумаб не только взаимодействует с IgE, снижая их содержание в сыворотке крови, но и ингибирует связывание данных молекул с высокоаффинными рецепторами FcεR1 на тучных клетках, базофилах и дендритных клетках (Рис. 1). Таким образом, происходит предотвращение высвобождения биологически активных веществ — медиаторов воспаления, перечисленными иммунокомпетентными клетками [15].

В наше время существует ряд научных исследовательских работ по оценке эффективности и безопасности применения данного препарата в педиатрической практике. В исследовании с участием 38 пациентов в возрасте от 7 до 16 лет, 35 из которых (92,1%) его завершили, детям вводился омализумаб подкожно в дозировке от 75 до 375 мг каждые 2 или 4 нед. В результате у 29 пациентов (76,3%) был зарегистрирован хороший контроль астмы, исходя из результатов Опросника японской программы контроля детской астмы (Japanese pediatric asthma control program) [16].

Спустя 6 мес. лечения, по результатам исследования среди детей и подростков с БА тяжёлой степени, в ходе терапии омализумабом было зарегистрировано снижение числа обострений по сравнению с годом ранее (1,03 и 7,2 соответственно). Еще через год наблюдений число обострений составило 0,8. Кроме того, было отмечено, что частота госпитализаций снизилась на 96%. Нежелательные явления не отмечались [17].

Омализумаб также продемонстрировал эффективность и безопасность по результатам недавно опубликованного исследования с участием 6 пациентов с БА средней и тяжёлой степени тяжести в возрасте от 10 до 13 лет. Препарат вводился подкожно в дозировке от 150 до 600 мг каждые 2 или 4 нед. Уже спустя 16 нед. было зарегистрировано повышение суммы баллов в тесте по контролю над астмой (Asthma Control Test) на 55%, причём у одного из испытуемых наблюдался полный контроль симптомов. У троих пациентов дозировка применяемых ингаляционных ГКС снизилась на 28,2%. Количество обострений уменьшилось у 76,93% участников, госпитализаций не наблюдалось [18].

Судя по последним данным клинических наблюдений, вирусные инфекции дыхательных путей способствуют обострению симптомов БА. В ходе исследований омализумаб продемонстрировал усиление ответа неспецифического фактора защиты иммунной системы — интерферона-альфа (ИФН-α), что сократило частоту вирус-индуцированных респираторных инфекций, а также их продолжительность у детей и подростков с БА [19, 20].

Однако, несмотря на то, что терапия омализумабом демонстрировала высокую эффективность, а в исследованиях, изучающих его безопасность, не было обнаружено статистически значимых различий в частоте развития нежелательных явлений среди пациентов, принимающих данное моноклональное антитело и плацебо ($p < 0,05$) [21, 22], необходимы дальнейшие исследования по изучению развития побочных реакций, а также долгосрочный эффект применения препарата в педиатрической практике.

Моноклональные антитела к интерлейкину-4 и интерлейкину-13

В международных клинических рекомендациях GINA также рассматривается приём гуманизованного моноклонального антитела к цепи рецептора интерлейкина-4 (ИЛ-4), способного, в том числе, ингибировать активность интерлейкина-13 (ИЛ-13) — дупилумаба, детям старше 6 лет при БА. ИЛ-4, являясь сигнальной молекулой, активирует Т-хелперы, участвующие в реализации воспалительной реакции, а ИЛ-13 стимулирует синтез периостина эпителиальных клеток бронхов (Рис. 2). Периостин принимает участие в сокращении гладкой мускулатуры бронхов и гиперплазии клеток эндотелиальных желез [23]. Следовательно, воздействие на данные мишени предотвращает развитие спазма бронхов и гиперсекреции слизи, что делает невозможным реализацию гиперактивной реакции верхних дыхательных путей в ответ на специфический аллерген или другие причинно-значимые триггеры [24].

На сегодняшний день имеется небольшое количество исследований по изучению эффективности дупилумаба, ограничивающихся взрослыми пациентами и подростками. По результатам одной из таких научных работ было зарегистрировано 0,46 обострений в год у испытуемых старше 12 лет, принимавших препарат в дозировке 200 мг каждые 2 нед. Среди пациентов, принимавших плацебо, этот показатель составил 0,87 в год. Также в группе испытуемых, принимавших дупилумаб, было отмечено улучшение функции легких: значение объёма форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) повысилось на 0,32 л. Препарат показал свою эффективность независимо от исходного содержания эозинофилов в сыворотке крови участников исследования [25]. В качестве наиболее частых результатов побочного действия дупилумаба наблюдались такие нежелательные явления, как аллергические реакции в месте инъекции препарата (болевые ощущения, отечность тканей, гиперемия и зуд), воспаление слизистой оболочки глаз, герпетическая инфекция ротовой полости, боли в суставах. [26]. В исследовании среди пациентов с ГКС-зависимой астмой, было зарегистрировано снижение дозировок применяемых ГКС (70,1%) по сравнению с результатами в группе плацебо (41,9%): 80% лиц в контрольной группе снизили дозировки

³ Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf

на 50%, а 48% испытуемых полностью прекратили прием гормональных средств [27].

Было также установлено, что приём дупилумаба способствует повышению качества жизни у пациентов с сопутствующими заболеваниями аллергического генеза. Так, у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА и сопутствующим аллергическим ринитом, приём дупилумаба в дозировке 300 мг 2 р/нед. способствовал значительному улучшению симптоматики [28]. В недавних исследованиях было выявлено, что приём дупилумаба при сопутствующем атопическом дерматите способствует значительному улучшению клинической картины. Механизм облегчения симптомов данной патологии дупилумабом заключается в том, что системное блокирование α -цепи рецептора ИЛ-4 способствует снижению уровня В-клеток памяти 2 типа — предшественников В-лимфоцитов, и, следовательно, IgE в сыворотке крови [29]. Так, в одном из исследований среди детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет, страдающих сопутствующим атопическим дерматитом средней и тяжёлой степени тяжести, уже на 16 нед. испытания наблюдалось облегчение симптоматики: улучшение площади экземы и индекса тяжести на $\geq 75\%$ [30]. Среди пациентов с хроническим риносинуситом с полипами в полости носа, приём дупилумаба продемонстрировал улучшение качества жизни участников, в ходе опроса пациентов, наблюдалось значительное уменьшение выраженности таких симптомов заболевания, как обструкция и выделения из носа, ухудшение обоняния, ощущение давления в лицевой области [31]. Существует необходимость в дальнейшей оценке эффективности данного моноклонального антитела среди детей младше 12 лет.

Также ранее проводились исследования препарата, способного оказывать прямое ингибирующее действие на ИЛ-13, — лебрикизумаба. Данное гуманизированное моноклональное антитело продемонстрировало значительное улучшение клинической картины, судя по результатам недавнего исследования среди подростков в возрасте от 12 до 17 лет с рефрактерной и неконтролируемой БА. В течение 52 нед. наблюдалось 113 обострений БА: 31 случай у пациентов, принимавших лебрикизумаб в дозировке 125 и 37,5 мг, и 51 случай у участников из группы, принимавших плацебо. В результате был сформулирован вывод о том, что приём лебрикизумаба в дозировке 125 мг способствовал снижению частоты обострений на 51%, а в дозировке 37,5 мг — на 40%. Число пациентов с нежелательными явлениями было одинаковым у обеих групп испытуемых [32]. Однако в исследованиях среди взрослых пациентов у значительного числа испытуемых наблюдались нежелательные явления (79%), серьёзные побочные явления (8%), и побочные явления, обуславливающие отмену препарата (3%). Кроме того, клинические испытания третьей фазы не продемонстрировали значимого

улучшения клинической картины и снижения частоты обострений БА даже в группе пациентов с более высокими уровнями диагностических маркеров, поэтому дальнейшая работа с данным моноклональным антителом больше не проводилась [33].

Также было прекращено дальнейшее изучение эффективности и безопасности препарата данной группы моноклональных антител — тралокинумаба, так как указанный ГИБП не оказывал существенного влияния на частоту обострений астмы (всего 44%) и улучшения функции лёгких (12,2%) у пациентов с тяжёлой формой рефрактерной БА по сравнению с плацебо [34]. На сегодняшний день лебрикизумаб и тралокинумаб не применяются в лечении БА у детей и подростков вследствие ограниченных и неоднозначных данных об их эффективности и безопасности.

Моноклональные антитела к интерлейкину-5

Интерлейкин-5 (ИЛ-5) — это провоспалительный цитокин, способствующий активации и увеличению продолжительности жизни эозинофилов, что является одним из ключевых звеньев патогенеза БА. Исследования в отношении данной группы моноклональных антител ограничиваются БА с эозинофилией, так как считается, что именно этот фактор является прогностическим [35]. Ингибитор к ИЛ-5 — реслизумаб, а также гуманизированное моноклональное антитело к α -цепи рецептора данной сигнальной молекулы — бенрализумаб, продемонстрировали неоднозначные результаты в клинических исследованиях среди пациентов старше 12 лет.

Применение реслизумаба по результатам исследований фазы 3 среди пациентов в возрасте от 12 лет способствовало снижению ежегодной частоты обострений астмы на 50–59% по сравнению с плацебо [36]. Однако в ряде испытаний были зарегистрированы нежелательные явления и побочные эффекты, в том числе повышение содержания фермента креатинфосфокиназы в сыворотке крови [37], что подтверждает необходимость в проведении дальнейших наблюдений. Бенрализумаб применялся в исследовательских работах среди пациентов старше 12 лет. В ходе испытания 3 фазы с участием 728 человек (866 пациентов принимали бенрализумаб, а 440 — плацебо) был сформулирован вывод о том, что применение данного моноклонального антитела приводило к снижению частоты обострений в контрольной группе ($n=221$). Наиболее распространённым побочным эффектом был назофарингит — 39% в контрольной группе, 21% в группе плацебо [38]. Однако данные о его безопасности среди детей и подростков ограничены. На сегодняшний день в клинической практике реслизумаб и бенрализумаб применяются в терапии БА у пациентов старше 18 лет.

Из группы гуманизированных моноклональных антител к рецепторам ИЛ-5 в качестве терапии БА у детей старше 6 лет препаратом выбора является меполизумаб. Механизм действия представлен на рисунке 3.

Было проведено исследование фазы 2 по оценке эффективности и безопасности данного гуманизированного моноклонального антитела с участием 36 детей с БА тяжёлой степени и эозинофильным воспалением дыхательных путей. Меполизумаб вводился подкожно в дозировке 40 мг (для детей с массой тела меньше 40 кг) и 100 мг (для детей с массой тела больше 40 кг) 1 раз каждые 4 нед. На 12 нед. содержание эозинофилов в сыворотке крови и мокроте у пациентов, принимающих рассматриваемый препарат в дозировке 40 мг, было снижено на 89%, а у пациентов, получающих дозировку 100 мг, — на 83% от исходного уровня. У 10 пациентов наблюдалось более одного обострения

БА, 4 из них были госпитализированы, у 6 пациентов были зарегистрированы нежелательные явления [39]. В 2024 году были опубликованы результаты работы по оценке эффективности данного препарата среди 16 пациентов в возрасте от 7 до 17 лет. В ходе терапии меполизумабом 3 пациентам отменили лечение пероральными ГКС, еще у 3 пациентов их суточная дозировка была снижена. Также было зарегистрировано снижение уровня эозинофилов в сыворотке крови (в среднем на $0,85 \times 10^9/\text{л}$) [40]. Также недавно были опубликованы данные исследования, изучающего соотношение риска и пользы применения меполизумаба, — у большинства детей данный показатель оставался благоприятным на протяжении 10 лет терапии [41]. Однако необходимы дальнейшие исследования для формулировки окончательного вывода в отношении эффективности и безопасности меполизумаба среди пациентов данной возрастной группы.

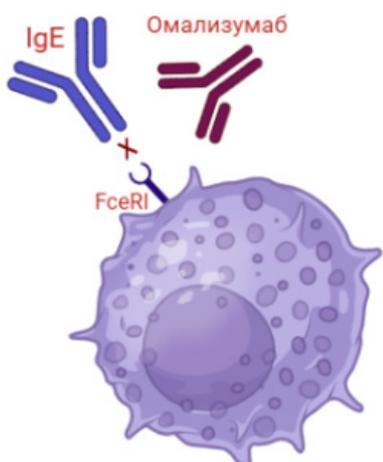


Рисунок 1 – Механизм действия омализумаба

Примечание: авторский рисунок, отрисован с помощью программы «BioRender».

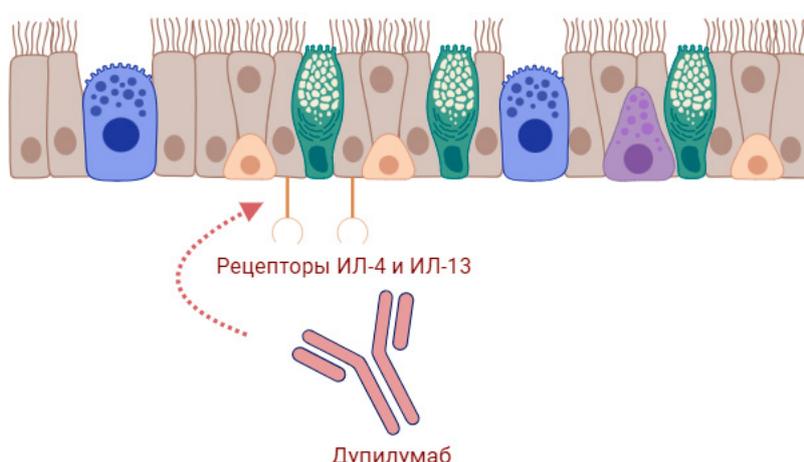


Рисунок 2 – Механизм действия дупилумаба

Примечание: авторский рисунок, отрисован с помощью программы «BioRender».

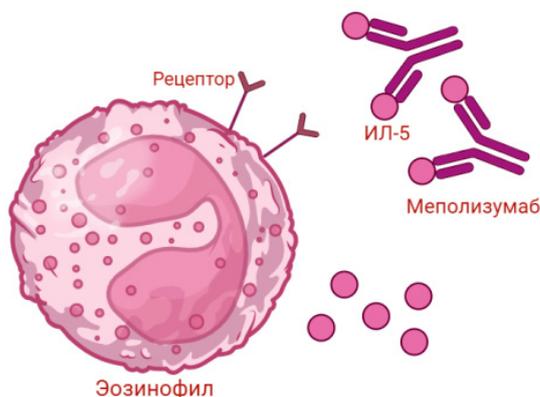


Рисунок 3 – Механизм действия меполизумаба

Примечание: авторский рисунок, отрисован с помощью программы «BioRender».

Таблица 1 – Результаты исследований препаратов моноклональных антител для лечения БА у детей и подростков

Препарат	Механизм действия	Возраст участников	Доза	Результат	Ссылка
Омализумаб	Связывается с IgE, снижая его содержание в сыворотке крови, ингибирует связывание IgE с рецепторами FcεRI на тучных клетках, базофилах и дендритных клетках.	От 7 до 16 лет	75–375 мг каждые 2 или 4 нед.	У 76,3% пациентов был зарегистрирован хороший контроль БА. Частота госпитализаций снизилась на 88%. Среди нежелательных явлений наблюдались инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, однако их частота не увеличивалась при длительном приёме препарата.	[16]
		От 6 лет	75–375 мг каждые 2 или 4 нед.	Спустя 6 мес. лечения отмечено снижение числа обострений по сравнению с предыдущим годом (1,03 и 7,2 соответственно). Через год число обострений составило 0,8. Частота госпитализаций снизилась на 96%. Нежелательные явления не наблюдались.	[17]
		От 10 до 13 лет	150–600 мг каждые 2 или 4 нед.	Спустя 16 нед. было зарегистрировано повышение суммы баллов в тесте по контролю над БА на 55%, у одного из испытуемых наблюдался полный контроль симптомов. У 50% пациентов дозировка применяемых ГКС снизилась на 28,2%. Количество обострений уменьшилось у 76,93% участников, госпитализаций не наблюдалось.	[18]
Дупилумаб	Связывается с α-цепью рецептора ИЛ-4, ингибирует активность ИЛ-13	От 12 лет	200 мг каждые 2 нед.	Зарегистрировано 0,46 обострений в год у испытуемых по сравнению с группой плацебо — 0,87 в год. Показатель ОФВ1 увеличился на 0,32 л.	[25]
		От 6 до 11 лет	200 мг каждые 2 нед.	Наблюдались нежелательные явления: реакции в месте инъекции препарата, воспаление конъюнктивы, герпетическая инфекция ротовой полости, боли в суставах, повышение уровня эозинофилов в сыворотке крови.	[26]
		От 6 мес. до 5 лет		Спустя 16 нед. испытания наблюдалось облегчение симптоматики: улучшение площади экземы и индекса тяжести на ≥75%.	[30]
Меполизумаб	Связывается с α-цепью рецептора ИЛ-5	От 6 до 11 лет	40 мг (при массе тела <40 кг) и 100 мг (при массе тела >40 кг) 1 раз каждые 4 нед.	На 12 нед. содержание эозинофилов в сыворотке крови и мокроте у пациентов, принимающих препарат в дозировке 40 мг, было снижено на 89%, у пациентов, получавших дозировку 100 мг, — на 83% от исходного уровня. У 10 детей из 36 наблюдалось более одного обострения БА, 4 из них были госпитализированы, у 6 пациентов были зарегистрированы нежелательные явления.	[39]
		От 7 до 17 лет	40 мг (при массе <40 кг) и 100 мг (при массе >40 кг) 1 раз каждые 4 нед.	3 из 16 пациентов отменили лечение ГКС, еще у 3 пациентов их суточная дозировка была снижена. Препарат способствовал снижению частоты госпитализаций. Зарегистрировано снижение содержания эозинофилов в сыворотке крови (в среднем на 0,85×10 ⁹ /л).	[40]
Тезепелумаб	Связывается с ТСПП дыхательных путей	От 12 лет	210 мг каждые 4 нед.	Частота обострений составила 0,93 в год в группе тезепелумаба и 2,1 в группе плацебо. Показатель ОФВ1 на 52 нед. испытания составил 0,23 л у пациентов, принимавших препарат, и 0,09 л у пациентов, принимавших плацебо. Эффект терапии был зарегистрирован на 2 нед. исследования и имел тенденцию к сохранению на протяжении всего периода лечения.	[47]
		От 12 лет	210 мг каждые 4 нед.	У 4 из 65 участников были зарегистрированы нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (фибрилляция предсердий), а также присоединение вирусных и бактериальных инфекционных заболеваний (гастроэнтерит, тонзиллит, абсцесс легкого). У 39 пациентов были отмечены побочные эффекты, из которых наиболее часто наблюдался назофарингит.	[48]

Примечание: БА — бронхиальная астма; ИЛ — интерлейкин; ГКС — глюкокортикостероиды; ОФВ1 — объём форсированного выдоха за 1 секунду; ТСПП — тимический стромальный лимфопоэтин

Моноклональные антитела к тимическому стромальному лимфопоэтину

Также обновленные Международные клинические рекомендации включают применение гуманизированного моноклонального антитела тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП), основного регулятора воспалительных процессов дыхательных путей — тезепелумаба, у детей старше 12 лет с тяжёлой степенью рефрактерной БА. ТСЛП — это медиатор, синтезируемый в большом количестве эпителиальными клетками дыхательных путей при воздействии на них факторов внешней среды [42]. Было выяснено, что базофилы, дендритные и тучные клетки также участвуют в синтезе данной сигнальной молекулы [43]. ТСЛП принимает участие в дифференцировке Т-хелперов, а также способствует активации янус-киназы 1 и янус-киназы 2, которые, в свою очередь, передают активирующие сигналы ряду провоспалительных цитокинов — ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [44]. Таким образом, ингибирование ТСЛП, потенциальной терапевтической мишени при тяжёлой форме БА, моноклональным антителом предотвращает выработку перечисленных сигнальных молекул, тем самым развитие воспалительной реакции не происходит [45].

Тезепелумаб показал свою эффективность в лечении рефрактерной и неконтролируемой БА среди взрослых пациентов. Участники были разделены на 4 группы: 145 пациентов применяли препарат в дозе 70 мг каждые 4 нед.; 145 пациентов — в дозе 210 мг каждые 4 нед.; 146 пациентов — 280 мг каждые 2 нед.; 148 пациентов составили группу плацебо. В результате наблюдалось снижение частоты обострений на 52 нед. исследования — на 61, 71 и 66% в каждой группе соответственно в сравнении с плацебо. Также улучшились показатели внешнего дыхания: значение ОФВ1 до приёма бронходилататорующего средства был выше во всех группах, получавших тезепелумаб, чем в группе плацебо (разница составила 0,12, 0,11 и 0,15 л соответственно) [46]. По результатам недавнего исследования среди пациентов в возрасте от 12 лет по оценке эффективности рассматриваемого препарата в дозировке 210 мг, частота обострений БА составила 0,93 в год в группе тезепелумаба и 2,1 в группе плацебо. Также наблюдалось улучшение функции лёгких: показатель ОФВ1 на 52 нед. испытания составил 0,23 л у пациентов, принимавших препарат, и 0,09 л у пациентов, принимавших плацебо. Данный эффект терапии был зарегистрирован на 2 нед. исследования и имел тенденцию к сохранению на протяжении всего периода лечения [47]. Однако по результатам клинических исследований по оценке безопасности данного моноклонального антитела среди 65 испытуемых — у 4 были зарегистрированы нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (фибрилляция предсердий), а также присоединение вирусных и бактериальных

инфекционных заболеваний, таких как гастроэнтерит, тонзиллит и абсцесс лёгкого. У 39 пациентов были отмечены побочные эффекты, из которых наиболее часто наблюдался назофарингит [48]. Данные сведения подтверждают необходимость в дальнейшем изучении эффективности и безопасности данного ГИБП у детей и подростков.

Генная инженерия не стоит на месте, разрабатывая новые перспективные биологические препараты для более эффективной и безопасной терапии тяжёлой формы резистентной БА. Так, в настоящее время проводятся исследования первого ингаляционного гуманизированного моноклонального антитела к ТСЛП — эклералимаба. Ингаляционный способ введения препарата имеет ряд преимуществ по сравнению с внутривенными и подкожными инъекциями — низкая вероятность развития побочных эффектов в связи с несистемным введением, наличие эффекта и высокая скорость его достижения при введении в малых дозах, а также лёгкость применения и отсутствие травматизации [49]. Эклералимаб показал свою эффективность в исследовании среди взрослых пациентов с БА: наблюдалось снижение содержания эозинофилов в мокроте на 64% уже через 7 ч и на 52% через 24 ч после воздействия провоцирующего фактора [50].

Кроме того, применение ГИБП в терапии БА способствует улучшению психического самочувствия пациентов [51, 52]. Так, в одном из недавних исследований было выяснено, что у пациентов, отвечающих на терапию моноклональными антителами, наблюдалось уменьшение симптомов и снижение тяжести большого депрессивного и генерализованного тревожного расстройств [53].

Ниже представлена сводная таблица 1 результатов клинических исследований по применению препаратов моноклональных антител для лечения БА у детей и подростков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, создание ГИБП — моноклональных антител, открыло новые возможности для лечения пациентов с рефрактерной и неконтролируемой БА. Применение моноклональных антител в качестве таргетной терапии способствует должному контролю симптомов, улучшению клинической картины, повышению качества жизни, а также социализации и реализации своих способностей в учебе, творчестве, спорте, во многих других сферах деятельности, что позволяет сделать вывод о том, что ГИБП оказывают положительное влияние не только на физическое благополучие, но и на психическое здоровье пациентов.

Однако несмотря на то, что существуют положительные результаты применения этой группы лекарственных препаратов, остается открытым

важный вопрос о последствиях длительного ингибирования факторов неспецифической иммунной защиты и снижения содержания эозинофилов в условиях развивающейся иммунной системы организма ребенка. К сожалению, данные современных клинических исследований и научных

работ этой области ограничиваются взрослыми пациентами, что не позволяет на сегодняшний день сформулировать окончательный вывод о долгосрочной эффективности и безопасности применения препаратов моноклональных антител в педиатрической практике.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). М.С. Матевосова, И.В. Соколова, С.В. Зотова, Р.А. Черниговский — разработка концепции и дизайна, планирование исследования, сбор данных, анализ литературы, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка черновика рукописи; Л.И. Агапитов, И.А. Аверина — проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Abdel-Aziz M.I., Hashimoto S., Neerincx A.H., Haarman E.G., Cecil A., Lintelmann J., Witting M., Hauck S.M., Kerssemakers N., Verster J.C., Bang C., Franke A., Dierdorp B.S., Dekker T., Metwally N.K.A., Duitman J.W., Lutter R., Gorenjak M., Toncheva A.A., Kheiroddin P., Harner S., Brandstetter S., Wolff C., Corcuera-Elosegui P., López-Fernández L., Perez-García J., Martin-Almeida M., Sardón-Prado O., Pino-Yanes M., Potočník U., Kabesch M., Vijverberg S.J.H., Kraneveld A.D., Maitland-van der Zee A.H.; SysPharmPediA Consortium. Metabotypes are linked to uncontrolled childhood asthma, gut microbiota, and systemic inflammation // *J Allerg Clin Immun.* – 2025. – Vol. 25. – P. 457–459. DOI: 10.1016/j.jaci.2025.04.017
2. Kuruvilla M.E., Vanijcharoenkarn K., Shih J.A., Lee F.E. Epidemiology and risk factors for asthma // *Resp Med.* – 2019. – Vol. 149. – P. 16–22. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.01.014
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396, No. 10258. – P. 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
4. 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 Resp Med.* – 2017. – Vol. 5, No. 9. – P. 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
5. Montalbano L., Ferrante G., Montella S., Cilluffo G., Di Marco A., Bozzetto S., Di Palma E., Licari A., Leonardi L., Caldarelli V., Ghezzi M., La Grutta S., Rusconi F. Italian Pediatric Severe Asthma Network (IPSAN) Program of Italian Paediatric Respiratory Society (IPRS). Relationship between quality of life and behavioural disorders in children with persistent asthma: a Multiple Indicators Multiple Causes (MIMIC) model // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, No. 1. – P. 6957. DOI: 10.1038/s41598-020-62264-9
6. van den Bemt L., Kooijman S., Linsen V., Lucassen P., Muris J., Slabbers G., Schermer T. How does asthma influence the daily life of children? Results of focus group interviews // *Health Qual Life Outcomes.* – 2010. – Vol. 8. – P. 5. DOI: 10.1186/1477-7525-8-5
7. Alonso J., de Jonge P., Lim C.C., Aguilar-Gaxiola S., Bruffaerts R., Caldas-de-Almeida J.M., Liu Z., O'Neill S., Stein D.J., Viana M.C., Al-Hamzawi A.O., Angermeyer M.C., Borges G., Ciutan M., de Girolamo G., Fiestas F., Haro J.M., Hu C., Kessler R.C., Lépine J.P., Levinson D., Nakamura Y., Posada-Villa J., Wojtyniak B.J., Scott K.M. Association between mental disorders and subsequent adult onset asthma // *J Psy Res.* – 2014. – Vol. 59. – P. 179–188. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.09.007
8. Chandrasekara S., Wark P. Biologic therapies for severe asthma with persistent type 2 inflammation // *Aust Prescr.* – 2024. – Vol. 47, No. 2. – P. 36–42. DOI: 10.18773/austprescr.2024.015
9. Bush A., Fitzpatrick A.M., Saglani S., Anderson W.C. 3rd, Szefer S.J. Difficult-to-Treat Asthma Management in School-Age Children // *J Allerg Clin Immunol.* – 2022. – Vol. 10, No. 2. – P. 359–375. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.11.010
10. Rank M.A., Oppenheimer J.J. Asthma biologics: Underuse, overuse, and best use? // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2019. – Vol. 122, No. 4. – P. 358–359. DOI: 10.1016/j.anai.2018.12.016
11. Lefebvre P., Duh M.S., Lafeuille M.H., Gozalo L., Desai U., Robitaille M.N., Albers F., Yancey S., Ortega H., Forshag M., Lin X., Dalal A.A. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma // *J Allerg Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 136. – P. 1488–1495. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.046
12. Kachroo P., Stewart I.D., Kelly R.S., Stav M., Mendez K., Dahlin A., Soeteman D.I., Chu S.H., Huang M., Cote M.,

- Knihtilä H.M., Lee-Sarwar K., McGeachie M., Wang A., Wu A.C., Virkud Y., Zhang P., Wareham N.J., Karlson E.W., Wheelock C.E., Clish C., Weiss S.T., Langenberg C., Lasky-Su J.A. Metabolomic profiling reveals extensive adrenal suppression due to inhaled corticosteroid therapy in asthma // *Nature Med.* – 2022. – Vol. 28, No. 4. – P. 814–822. DOI: 10.1038/s41591-022-01714-5
13. Price D.B., Trudo F., Voorham J., Xu X., Kerkhof M., Ling Zhi Jie J., Tran T.N. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study // *J Asthma Allergy.* – 2018. – Vol. 11. – P. 193–204. DOI: 10.2147/JAA.S176026
 14. Mukhopadhyay S., Seddon P., Earl G., Wileman E., Symes L., Olden C., Alberti C., Bremner S., Lansley A., Palmer C.N., Beydon N. How can we optimise inhaled beta2 agonist dose as 'reliever' medicine for wheezy pre-school children? Study protocol for a randomised controlled trial // *Trials.* – 2016. – Vol. 17, No. 1. – P. 541. DOI: 10.1186/s13063-016-1437-7
 15. Hoch H.E., Anderson W.C. III, Szeffler S.J. Kendig and chernick's disorders of the respiratory tract in children, 9th ed; Missouri: Elsevier Publishing. – 2019. DOI:10.1016/C2011-0-05011-1
 16. Odajima H., Ebisawa M., Nagakura T., Fujisawa T., Akasawa A., Ito K., Doi S., Yamaguchi K., Katsunuma T., Kurihara K., Teramoto T., Sugai K., Nambu M., Hoshioka A., Yoshihara S., Sato N., Seko N., Nishima S. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma // *Allergolog Inter.* – 2017. – Vol. 66, No. 1. – P. 106–115. DOI: 10.1016/j.alit.2016.06.004
 17. Licari A., Castagnoli R., Denicolò C., Rossini L., Seminara M., Sacchi L., Testa G., De Amici M., Marseglia G.L. Omalizumab in Childhood Asthma Italian Study Group. Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma: The Italian Real-Life Experience // *Curr Respir Med Rev.* – 2017. – Vol. 13, No. 1. – P. 36–42. DOI: 10.2174/1573398X13666170426094536
 18. Caminiti L., Galletta F., Foti Randazzese S., Barraco P., Passanisi S., Gambadauro A., Crisafulli G., Valenzise M., Manti S. Early Assessment of Efficacy and Safety of Biologics in Pediatric Allergic Diseases: Preliminary Results from a Prospective Real-World Study // *Children (Basel).* – 2024. – Vol. 11, No. 2. – P. 170. DOI: 10.3390/children11020170
 19. Esquivel A., Busse W.W., Calatroni A., Togias A.G., Grindle K.G., Bochkov Y.A., Gruchalla R.S., Kattan M., Kercksmar C.M., Khurana Hershey G., Kim H., Lebeau P., Liu A.H., Szeffler S.J., Teach S.J., West J.B., Wildfire J., Pongracic J.A., Gern J.E. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma // *Am J Resp Critic Care Med.* – 2017. – Vol. 196, No. 8. – P. 985–992. DOI: 10.1164/rccm.201701-01200C
 20. Gill M.A., Liu A.H., Calatroni A., Krouse R.Z., Shao B., Schiltz A., Gern J.E., Togias A., Busse W.W. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab // *J Aller Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 141, No. 5. – P. 1735–1743.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.035
 21. Teach S.J., Gill M.A., Togias A., Sorkness C.A., Arbes S.J. Jr, Calatroni A., Wildfire J.J., Gergen P.J., Cohen R.T., Pongracic J.A., Kercksmar C.M., Khurana Hershey G.K., Gruchalla R.S., Liu A.H., Zoratti E.M., Kattan M., Grindle K.A., Gern J.E., Busse W.W., Szeffler S.J. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations // *J Aller Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 136, No. 6. – P. 1476–1485. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.008
 22. Kulus M., Hébert J., Garcia E., Fowler Taylor A., Fernandez Vidaurre C., Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma // *Curr Med Res Opin.* – 2010. – Vol. 26, No. 6. – P. 1285–1293. DOI: 10.1185/03007991003771338
 23. Sonnenberg-Riethmacher E., Mieke M., Riethmacher D. Periostin in Allergy and Inflammation // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 722170. DOI: 10.3389/fimmu.2021.722170
 24. Anderson W.C., Szeffler S.J. New and future strategies to improve asthma control in children // *J Aller Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 136, No. 4. – P. 848–859. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.007
 25. Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F., Busse W.W., Ford L., Sher L., FitzGerald J.M., Katelaris C., Tohda Y., Zhang B., Staudinger H., Pirozzi G., Amin N., Ruddy M., Akinlade B., Khan A., Chao J., Martincova R., Graham N.M.H., Hamilton J.D., Swanson B.N., Stahl N., Yancopoulos G.D., Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma // *New Eng J Med.* – 2018. – Vol. 378, No. 26. – P. 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092
 26. Bacharier L.B., Maspero J.F., Katelaris C.H., Fiocchi A.G., Gagnon R., de Mir I., Jain N., Sher L.D., Mao X., Liu D., Zhang Y., Khan A.H., Kapoor U., Khokhar F.A., Rowe P.J., Deniz Y., Ruddy M., Laws E., Patel N., Weinreich D.M., Yancopoulos G.D., Amin N., Mannent L.P., Lederer D.J., Hardin M.; Liberty Asthma VOYAGE Investigators. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma // *New Eng J Med.* – 2021. – Vol. 385, No. 24. – P. 2230–2240. DOI: 10.1056/NEJMoa2106567
 27. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., Maspero J.F., Castro M., Sher L., Zhu H., Hamilton J.D., Swanson B.N., Khan A., Chao J., Staudinger H., Pirozzi G., Antoni C., Amin N., Ruddy M., Akinlade B., Graham N.M.H., Stahl N., Yancopoulos G.D., Teper A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma // *New Eng J Med.* – 2018. – Vol. 378, No. 26. – P. 2475–2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093
 28. Weinstein S.F., Katial R., Jayawardena S., Pirozzi G., Staudinger H., Eckert L., Joish V.N., Amin N., Maroni J., Rowe P., Graham N.M.H., Teper A. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma // *J Aller Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 142, No. 1. – P. 171–177. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.051
 29. Starrenburg M.E., Bel Imam M., Lopez J.F., Buergi L., Nguyen N.T., Nouwen A.E.M., Arends N.J.T., Caspers P.J., Akdis M., Pasmans S.G.M.A., van de Veen W. Dupilumab treatment decreases MBC2s, correlating with reduced IgE levels in pediatric atopic dermatitis // *J Aller Clin Immunol.* – 2024. – Vol. 154, No. 5. – P. 1333–1338.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.06.023
 30. Boguniewicz M., Sher L.D., Paller A.S., Arkwright P.D., Yoshihara S., Chen Z., Shah P., Marco A.R. Dupilumab is Efficacious in Young Children with Atopic Dermatitis Regardless of Type 2 Comorbidities // *Advances in Therapy.* – 2024. – Vol. 41, No. 12. – P. 4601–4616. DOI: 10.1007/s12325-024-02998-4
 31. Domínguez-Sosa M.S., Cabrera-Ramírez M.S., Marrero-Ramos M.D.C., Dávila-Quintana D., Cabrera-López C., González Cuervo H., Benítez Del Rosario J.J., Carrillo-Díaz T. Efficacy of dupilumab on chronic rhinosinusitis with nasal polyps and concomitant asthma in biologic-naive and biologic-pretreated patients // *Ann Int Med.* – 2024. – Vol. 56, No. 1. – P. 2411018. DOI: 10.1080/07853890.2024.2411018

32. Szefer S.J., Roberts G., Rubin A.S., Zielen S., Kuna P., Alban O., Anzures-Cabrera J., Chen Q., Holweg C.T.J., Kaminski J., Putnam W.S., Matthews J.G., Kamath N. Efficacy, safety, and tolerability of lebrikizumab in adolescent patients with uncontrolled asthma (ACOUSTICS) // *Clin Transl Allergy*. – 2022. – Vol. 12, No. 7. – P. e12176. DOI: 10.1002/ct2.12176
33. Hanania N.A., Korenblat P., Chapman K.R., Bateman E.D., Kopecky P., Paggiaro P., Yokoyama A., Olsson J., Gray S., Holweg C.T., Eisner M., Asare C., Fischer S.K., Peng K., Putnam W.S., Matthews J.G. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials // *Lancet Resp Med*. – 2016. – Vol. 4, No. 10. – P. 781–796. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30265-X
34. Brightling C.E., Chaney P., Leigh R., O'Byrne P.M., Korn S., She D., May R.D., Streicher K., Ranade K., Piper E. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial // *Lancet Resp Med*. – 2015. – Vol. 3, No. 9. – P. 692–701. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00197-6
35. Abrams E.M., Becker A.B., Szefer S.J. Current State and Future of Biologic Therapies in the Treatment of Asthma in Children // *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. – 2018. – Vol. 31, No. 3. – P. 119–131. DOI: 10.1089/ped.2018.0901
36. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E., Bateman E.D., Brusselle G.G., Bardin P., Murphy K., Maspero J.F., 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 // *Lancet Resp Med*. – 2015. – Vol. 3, No. 5. – P. 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
37. Hom S., Pisano M. Reslizumab (Cinqair): An Interleukin-5 Antagonist for Severe Asthma of the Eosinophilic Phenotype // *P T*. – 2017. – Vol. 42, No. 9. – P. 564–568.
38. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P., Korn S., Ohta K., Lommatzsch M., Ferguson G.T., Busse W.W., Barker P., Sproule S., Gilmartin G., Werkström V., Aurivillius M., Goldman M.; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, No. 10056. – P. 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8
39. Gupta A., Pouliquen I., Austin D., Price R.G., Kempford R., Steinfeld J., Bradford E.S., Yancey S.W. Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma // *Pediatr Pulmonol*. – 2019. – Vol. 54, No. 12. – P. 1957–1967. DOI: 10.1002/ppul.24508
40. Lim Y.T., Williams T.C., Langley R.J., Weir E. Mepolizumab in children and adolescents with severe eosinophilic asthma not eligible for omalizumab: a single Center experience // *J Asthma*. – 2024. – Vol. 61, No. 8. – P. 793–800. DOI: 10.1080/02770903.2024.2303767
41. Pavord I., Chan R., Brown N., Howarth P., Gilson M., Price R.G., Maspero J. Long-term safety of mepolizumab for up to 10 years in patients with severe asthma: open-label extension study // *Ann Int Med*. – 2024. – Vol. 56, No. 1. – P. 2417184. DOI: 10.1080/07853890.2024.2417184
42. Golebski K., van Tongeren J., van Egmond D., de Groot E.J., Fokkens W.J., van Drunen C.M. Specific Induction of TSLP by the Viral RNA Analogue Poly(I:C) in Primary Epithelial Cells Derived from Nasal Polyps // *PLOS One*. – 2016. – Vol. 11, No. 4. – P. e0152808. DOI: 10.1371/journal.pone.0152808
43. Ebina-Shibuya R., Leonard W.J. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond // *Nature Rev Immunol*. – 2023. – Vol. 23, No. 1. – P. 24–37. DOI: 10.1038/s41577-022-00735-y
44. Krabbendam L., Bal S.M., Spits H., Golebski K. New insights into the function, development, and plasticity of type 2 innate lymphoid cells // *Immunol Rev*. – 2018. – Vol. 286, No. 1. – P. 74–85. DOI: 10.1111/imir.12708
45. Menzies-Gow A., Ponnambal S., Downie J., Bowen K., Hellqvist Å., Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma // *Resp Res*. – 2020. Vol. 21, No. 1. – P. 279. DOI: 10.1186/s12931-020-01541-7
46. Corren J., Parnes J.R., Wang L., Mo M., Roseti S.L., Griffiths J.M., van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma // *New Eng J Med*. – 2017. – Vol. 377, No. 10. – P. 936–946. DOI: 10.1056/NEJMoa1704064
47. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A., Chupp G., Israel E., Wechsler M.E., Brightling C.E., Griffiths J.M., Hellqvist Å., Bowen K., Kaur P., Almqvist G., Ponnambal S., Colice G. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma // *New Eng J Med*. – 2021. – Vol. 384, No. 19. – P. 1800–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975
48. Shinkai M., Ebisawa M., Fukushima Y., Takeuchi S., Okada H., Tokiyo T., Hayashi N., Takikawa M., Colice G., Almqvist G. One-year safety and tolerability of tezepelumab in Japanese patients with severe uncontrolled asthma: results of the NOZOMI study // *J Asthma*. – 2023. – Vol. 60, No. 3. – P. 616–624. DOI: 10.1080/02770903.2022.2082309
49. O'Byrne P.M., Panettieri R.A. Jr, Taube C., Brindicci C., Fleming M., Altman P. Development of an inhaled anti-TSLP therapy for asthma // *Pulm Pharmacol Ther*. – 2023. – Vol. 78. – P. 102184. DOI: 10.1016/j.pupt.2022.102184
50. Gauvreau G.M., Hohlfeld J.M., FitzGerald J.M., Boulet L.P., Cockcroft D.W., Davis B.E., Korn S., Kornmann O., Leigh R., Mayers I., Watz H., Grant S.S., Jain M., Cabanski M., Pertel P.E., Jones I., Lecot J.R., Cao H., O'Byrne P.M. Inhaled anti-TSLP antibody fragment, eceralimab, blocks responses to allergen in mild asthma // *Eur Resp J*. – 2023. – Vol. 61, No. 3. – P. 2201193. DOI: 10.1183/13993003.01193-2022
51. Clark V.L., Gibson P.G., McDonald V.M. The Patients' Experience of Severe Asthma Add-On Pharmacotherapies: A Qualitative Descriptive Study // *J Asthma Allergy*. – 2021. – Vol. 14. – P. 245–258. DOI: 10.2147/JAA.S296147
52. de Graaff M.B., Bendien S.A., van de Bovenkamp H.M. 'Like a fish on dry land': an explorative qualitative study into severe asthma and the impact of biologicals on patients' everyday life // *J Asthma*. – 2022. – Vol. 59, No. 5. – P. 980–988. DOI: 10.1080/02770903.2021.1888976
53. Plank P.M., Hinze C.A., Campbell V., Konwert S., Welte T., Drick N., Kayser M.Z., Suhling H., Fuge J. Relationship Between the Response to Antibody Therapy and Symptoms of Depression and Anxiety Disorders in Patients with Severe Asthma // *J Asthma Allergy*. – 2023. Vol. 16. – P. 421–431. DOI: 10.2147/JAA.S403296

АВТОРЫ

Матевосова Милана Сергеевна – студент лечебного факультета ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0002-0324-7933. E-mail: milalean2001@gmail.com

Агапитов Леонид Игоревич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапевтических дисциплин ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5562-6594. E-mail: lagapitov@rambler.ru

Аверина Ирина Анатольевна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапевтических дисциплин ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; заведующий педиатрическим отделением КБ № 101 ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Лермонтове (Россия). ORCID ID: 0000-0002-8713-5017. E-mail: iradoc77@mail.ru

Соколова Ирина Викторовна – заместитель руководителя по медицинской части КБ № 101 ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Лермонтове (Россия). ORCID ID: 0009-0001-9461-8199. E-mail: irina.sokir@yandex.ru

Зотова Светлана Васильевна – заведующий детской поликлиникой КБ № 101 ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Лермонтове (Россия). ORCID ID: 0009-0001-0905-1627. E-mail: zotovasv77@gmail.com

Черниговский Роман Андреевич – преподаватель кафедры терапевтических дисциплин ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; врач-педиатр педиатрического отделения КБ № 101 ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Лермонтове (Россия). ORCID ID: 0009-0003-3828-5670. E-mail: gjgjgj26gjgjgj@gmail.com