

- firefighters. American Journal of Industrial Medicine. 2001; 40 (1): 55-62. DOI: 10.1002/ajim.1071.
11. Weakley J, Webber MP, Gustave J. Trends in respiratory diagnoses and symptoms of firefighters exposed to the World Trade Center disaster: 2005-2010. Preventive Medicine. 2011; 53 (6): 364-369.
12. Niles JK, Webber MP, Gustave J, Zeig-Owens R, Lee R, Glass L, Weiden MD, Kelly KJ, Prezant DJ. The impact of the World Trade Center attack on FDNY firefighter retirement, disabilities, and pension benefits. American Journal of Industrial Medicine. 2011; 54 (9): 672-680.

© Н.В. Овсянников, О.А. Билевич, Л.М. Зинченко, Е.А. Козлова, 2019

УДК 616.248-0.85.37(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).63-68

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ НАД ТЕЧЕНИЕМ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ОВСЯННИКОВ НИКОЛАЙ ВИКТОРОВИЧ, SCOPUS Author ID: 36164474700; заслуженный врач РФ, докт. мед. наук, доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-913-965-05-24, e-mail: niklajjovs@rambler.ru
БИЛЕВИЧ ОЛЬГА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-2583-5648; канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-983-114-64-58, e-mail: bilewich@mail.ru
ЗИНЧЕНКО ЛЮБОВЬ МИХАЙЛОВНА, студентка ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-905-098-74-26, e-mail: lyubov.zinchenko.1997@mail.ru
КОЗЛОВА ЕКАТЕРИНА АЛЕКСАНДРОВНА, студентка ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12, тел. 8-950-792-47-43, e-mail: katya_kozlova_20@mail.ru

Реферат. В последние годы активно изучаются фенотипы и эндотипы тяжелой рефрактерной к терапии бронхиальной астмы. На основе полученных данных созданы биологические препараты, являющиеся гуманизированными и человеческими моноклональными антителами, действие которых направлено на конкретные звенья патогенеза бронхиальной астмы. **Цель исследования** – анализ публикаций, посвященных патогенезу, фенотипам, эндотипам и современным методам лечения тяжелой бронхиальной астмы с использованием биологических препаратов, являющихся моноклональными антителами к иммуноглобулину Е и цитокинам 2-го типа – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, алгоритму терапии тяжелой бронхиальной астмы, основанному на оценке клинических данных и биомаркеров иммунного воспаления, доступных для определения в реальной клинической практике. **Материал и методы.** Осуществлен обзор публикаций в научной литературе, посвященных терапии тяжелой бронхиальной астмы путем воздействия на звенья патогенеза заболевания с учетом эндотипов бронхиальной астмы (Т2 астма и не-Т2 астма) и нескольких фенотипов. **Результаты и их обсуждение.** В настоящее время разработаны и активно внедряются в клиническую практику препараты на основе моноклональных антител, позволяющие воздействовать на различные звенья патогенеза бронхиальной астмы. Применение этих препаратов основано на проведении биофенотипирования бронхиальной астмы и оценке уровня биомаркеров: эозинофилов индуцированной мокроты; эозинофилов периферической крови; оксида азота выдыхаемого воздуха; периостина и дипептидилпептидазы 4. Советом экспертов Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Российского респираторного общества разработан алгоритм терапии тяжелой бронхиальной астмы с использованием препаратов, созданных на основе моноклональных антител. **Выводы.** Использование современных методов диагностики, пошаговое следование алгоритму ведения больного позволяет реализовать новые технологии лечения тяжелой бронхиальной астмы и открывает новые возможности достижения контроля над течением заболевания.

Ключевые слова: фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы, биологическая терапия.

Для ссылки: Новые возможности достижения контроля над течением тяжелой бронхиальной астмы / Н.В. Овсянников, О.А. Билевич, Л.М. Зинченко, Е.А. Козлова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 4. – С.63–68. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).63-68.

NEW OPPORTUNITIES IN ACHIEVEMENT CONTROL OVER THE COURSE OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

OVSYANNIKOV NIKOLAY V., SCOPUS Author ID: 36164474700; Honored Doctor of the Russian Federation, D. Med. Sci., the Head of the Department of introduction into internal medicine of Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin str., 12, e-mail: niklajjovs@rambler.ru
BILEVICH OLGA A., ORCID ID: 0000-0003-2583-5648; C. Med. Sci., associate professor of the Department of introduction into internal medicine of Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin str., 12, e-mail: bilewich@mail.ru
ZINCHENKO LUBOV M., student of Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin str., 12, tel. 8-905-098-74-26, e-mail: lyubov.zinchenko.1997@mail.ru
KOZLOVA EKATERINA A., student of Omsk State Medical University, Russia, 644099, Omsk, Lenin str., 12, tel. 8-950-792-47-43, e-mail: katya_kozlova_20@mail.ru

Abstract. Phenotypes and endotypes of severe refractory bronchial asthma have been actively studied in recent years. Biological medications have been created using the obtained data. Those are humanized and human monoclonal antibodies, the action of which is targeted to specific pathogenetic pathways of bronchial asthma. **Aim.** The aim of the study is analysis of publications devoted to pathogenesis, phenotypes, endotypes and modern methods of asthma

management using biological drugs which are humanized and human anti-IgE and anti-type 2 IL-4, IL-5, IL-13 cytokine monoclonal antibodies, algorithm of severe asthma management based on clinical data and immune inflammation biomarker evaluation, suitable for application in real clinical practice. **Material and methods.** Review of research publications on severe bronchial asthma management by affecting the pathogenesis of the disease, taking into account the endotypes of bronchial asthma (T2 asthma and non-T2 asthma) and several phenotypes, has been carried out. **Results and discussion.** At present, drugs based on monoclonal antibodies have been developed and are being actively introduced into clinical practice, which allow influencing various pathways of bronchial asthma pathogenesis. The use of such drugs is based on bronchial asthma biophenotyping and assessing the level of such biomarkers as induced sputum eosinophils; serum eosinophils; exhaled air nitrous oxide; periostin and dipeptidyl peptidase 4. The Board of experts of the Russian association of allergists and clinical immunologists and the Russian respiratory society has developed an algorithm for severe bronchial asthma management using the drugs based on monoclonal antibodies. **Conclusion.** Modern diagnostic method application, step-by-step adherence to the patient management algorithm makes it possible to implement new technologies for severe bronchial asthma management and opens up new possibilities for achieving control over the course of the disease.

Key words: asthma endotypes and phenotypes, biological therapy.

For reference: Ovsyannikov NV, Bilevich OA, Zinchenko LM, Kozlova EA. New opportunities in achievement control over the course of severe bronchial asthma. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (4): 63-68. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).63-68.

Введение. Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся 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].

БА является широко распространенным заболеванием, которым в мире страдает до 360 млн пациентов [1]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность БА среди взрослого населения России составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10% [2].

Стратегия терапии БА заключается в достижении контроля симптомов заболевания, предотвращении обострений и осложнений лекарственной терапии. С этой целью разработан и внедрен в клиническую практику ступенчатый подход к терапии БА [1]. Однако в общей популяции больных БА в РФ неконтролируемое течение наблюдается у 23% больных легкой формой заболевания, у 41% больных – астмой средней степени тяжести, а у пациентов с БА тяжелого течения – в 65% [3].

Группа больных с неконтролируемым течением БА неоднородна. Зарубежные и отечественные авторы предлагают выделить из группы пациентов с неконтролируемой БА **«трудно контролируемую»** или **«трудную в лечении»** БА, к которой относят пациентов с такими факторами риска, как некомпенсированная коморбидная патология, курение, низкая комплаентность, ошибки в использовании систем доставки препаратов, отсутствие элиминации аллергенов у больных аллергической БА [4, 5]. В большинстве случаев эти проблемы можно выявить и устранить, повысив уровень контроля БА.

В отличие от «трудной в лечении», **тяжелая БА** резистентна к стандартной терапии даже при использовании максимально высоких доз рекомендованных препаратов (рефрактерная астма, стероид-резистентная астма) [4]. К пациентам, страдающим «собственно тяжелой БА» относят лиц, нуждающихся в лечении в соответствии 4–5-й ступеням терапии по рекомендации GINA [1]:

1) высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) совместно с длительно действующим β_2 -адреноагонистом (ДДБА) или антилейкотриеновые препараты (АЛП) с теofilлином в предыдущий год;

2) или применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) $\geq 50\%$ от предыдущего года для достижения и сохранения контроля, или если БА остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию;

3) контролируемая тяжелая БА будет ухудшаться при уменьшении высоких доз ИГКС или системных ГКС (или биологических препаратов).

По данным Hekking et al., истинно рефрактерная к терапии высокими дозами ИГКС БА наблюдается лишь у 3,6% больных [6].

Цель исследования – анализ публикаций, посвященных патогенезу, фенотипам, эндотипам и современным методам лечения тяжелой БА с использованием биологических препаратов, являющихся моноклональными антителами к иммуноглобулину E и цитокинам 2-го типа – интерлейкин 4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-13, алгоритму терапии тяжелой БА, основанному на оценке клинических данных и биомаркеров иммунного воспаления, доступных для определения в реальной клинической практике.

Материал и методы. Осуществлен обзор публикаций в научной литературе, посвященных терапии тяжелой БА путем воздействия на звенья патогенеза заболевания с учетом эндотипов БА (T2 астма и не-T2 астма) и нескольких фенотипов.

Результаты и их обсуждение. Фенотипы и эндотипы БА

Для БА характерен аддитивно полигенный тип наследования и пороговый эффект реализации, что обуславливает большую вариабельность ее клинической манифестации, описанную в виде разнообразных фенотипов. В последние годы большое внимание уделяется выделению эндотипов БА (T2 астма и не-T2 астма) и нескольких фенотипов как свойств организма человека, обусловленных реализацией генетической предрасположенности в виде заболевания в результате взаимодействия с окружающей средой. Важно отметить, что подобный подход был предложен российскими учеными А.Д. Адо и П.К. Булатовым в 1969 г. и дополнен клинико-пато-

генетическими вариантами БА Г.Б. Федосеевым [7], который выделил варианты атопический, инфекционно зависимый, нервно-психический, аспириновый, дисгормональный, выраженный адренергический дисбаланс, аутоиммунный вариант и сочетание клинико-патогенетических вариантов [8].

В настоящее время описаны следующие фенотипы Т2 астмы: аллергический, эозинофильный, аспирин-обусловленный и астма физического усилия. К не-Т2 астме относят фенотипы с поздним дебютом, ассоциированную с ожирением, нейтрофильную у курящих, обусловленную дисфункцией гладкомышечных клеток. Возможны сочетания различных фенотипов у одного больного [9].

В патогенезе аллергических заболеваний ведущая роль принадлежит иммунному ответу 2-го типа (Th2 иммунный ответ), при котором ведущая роль отводится цитокинам 2-го типа ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 [10]. Основными источниками интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-13 являются ILC2, Th2, эозинофилы, тучные клетки, которые передают и модулируют сигнал воспаления эффекторным клеткам посредством секреции ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5. Эффекторные клетки локализируются в гладких мышцах бронхов, клетках эпителия дыхательных путей, иммунных клетках и участвуют в продукции мокроты, гиперреактивности гладких мышц бронхов, их гиперплазии, развитии фиброза и ремоделирования стенки бронхов.

Цитокины воспаления 2-го типа (ИЛ-4, ИЛ-13) проявляют свои эффекты посредством воздействия на специфические гетеромерные мембранные рецепторы 1-го типа (ИЛ-4R α / γ C) и рецепторы 2-го типа (ИЛ-4 R α /ИЛ-13R α 1). Первый и второй тип рецепторов имеют общую субъединицу – ИЛ-4-R α , которая является уникальной и определяет тип рецептора и активирующие его цитокины. Таким образом, ИЛ-4 способен активировать оба типа рецепторов, а ИЛ-13 только 2-й тип, имеющий субъединицу ИЛ-13R α 1.

В организме человека рецепторы 1-го типа локализируются на В-клетках, Т-клетках, моноцитах, эозинофилах, фибробластах, а рецепторы 2-го типа – на эффекторных клетках (эпителиальные клетки, гладкомышечные клетки, моноциты, фибробласты, активированные В-клетки) [11, 12]. ИЛ-4 и ИЛ-13 участвуют в многообразных патологических процессах при воспалении 2-го типа, таких как дифференцировка иммунных клеток; индукция пролиферации ILC2 (ИЛ-4); миграция эозинофилов в дыхательные пути (ИЛ-4, ИЛ-13); переключение В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие IgE (ИЛ-4, ИЛ-13). ИЛ-5 способствует дифференцировке и созреванию эозинофилов. При этом ИЛ-13 является эффекторной сигнальной молекулой, участвующей в манифестации симптомов БА через гиперплазию бокаловидных клеток и усугубление дискринии, трансформацию фибробластов в миофибробласты и усиление бронхиальной обструкции, увеличение гиперреактивности гладких мышц бронхов, усиление выделения клетками эпителия оксида азота.

Таким образом, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 являются ключевыми цитокинами в патогенезе воспаления 2-го типа, лежащего в основе развития астмы 2-го типа [13, 14].

Терапия тяжелой БА биологическими препаратами

Тяжелая БА по патогенезу не является однородной. На основании анализа биомаркеров воспаления в индуцированной мокроте выделяют четыре биологических фенотипа тяжелой БА:

1) эозинофильный (эозинофилы мокроты $\geq 3\%$; преимущественно при Т2-эндотипе как атопической, так и неаллергической БА);

2) нейтрофильный (нейтрофилы мокроты $>61\%$ и $\geq 76\%$; при не-Т2-эндотипе);

3) смешанный (эозинофилы мокроты $\geq 3\%$ и нейтрофилы мокроты $>61\%$ и $\geq 76\%$);

4) малогранулоцитарный (с нормальным содержанием эозинофилов и нейтрофилов, присутствуют только резидентные клетки) [15, 16, 17].

По последним данным, у 77% больных тяжелой БА встречается фенотип атопической БА, ассоциированный с эозинофильным воспалением дыхательных путей [5].

Биологическая терапия, направленная на конкретные звенья патогенеза БА, в настоящее время активно изучается и внедряется в клиническую практику лечения тяжелой БА. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы биологические препараты, представляющие собой гуманизированные моноклональные антитела омализумаб, меполизумаб и реслизумаб, одобренные для лечения тяжелой БА.

Омализумаб – это гуманизированные моноклональные антитела к $C\epsilon 3$ -связанному домену человеческих IgE. Этот препарат наиболее хорошо изучен и используется более 10 лет. У более чем 70% больных тяжелой БА терапия омализумабом привела к значительному улучшению контроля [18].

Меполизумаб представляет собой полностью гуманизированное нейтрализующее IgG1 антитело к ИЛ-5, которое препятствует связыванию цитокина с α -субъединицей ИЛ-5R и блокирует эффект ИЛ-5, тем самым нейтрализует эозинофильное воспаление и нормализует количество эозинофилов в крови и мокроте. В проведенных многоцентровых исследованиях MENSA [19] и COSMOS [20] показано, что терапия меполизумабом позволяет добиться увеличения ОФВ₁ на 98–100 мл, уменьшения числа обострений на 47–53%, улучшения показателей опросников SGRQ и ACQ-5. При этом профиль безопасности при применении меполизумаба не отличался от плацебо. В исследовании SIRIUS [21] показано снижение дозы системных ГКС на 50% при уменьшении числа обострений и улучшении контроля астмы в результате терапии меполизумабом у больных с тяжелой БА по сравнению с плацебо.

Реслизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело IgG4k, высокоаффинное к ИЛ-5, препятствующее активации эозинофилов ИЛ-5. В клинических исследованиях показано, что в результате терапии реслизумабом достигнуто увеличение ОФВ₁ на 120 и 153 мл, уменьшение количества обострений на 31–34%, сокращение баллов ACQ-7 на 76–77%, при этом количество побочных явлений соответствовало плацебо [22, 23].

Бенрализумаб – это моноклональное антитело против рецептора ИЛ-5, которое в Российской Федерации не зарегистрировано. В исследованиях SIROCCO и CALIMA [24, 25] показан прирост ОФВ₁ на 106–159 мл, уменьшение частоты обострений на 37–40% и 28–36% соответственно, при этом нежелательные явления существенно не отличались от плацебо при лечении больных тяжелой БА бенрализумабом.

Дупилумаб – антиинтерлейкин-4-рецепторное α-моноклональное антитело, ингибирует передачу сигналов интерлейкина 4 и интерлейкина 13 имеет иные точки приложения и, вероятно, найдет свое место в терапии определенного фенотипа тяжелой БА [26].

Лебрикизумаб – моноклональное антитело против интерлейкина 13 [27] и *тралокинумаб* – человеческое интерлейкин 13 (нейтрализующее моноклональное антитело) [28] также показали эффективность в терапии тяжелой БА.

Таким образом, появилась возможность эффективной терапии тяжелой БА в реальной клинической практике с использованием новых препаратов на основе моноклональных антител. В то же время возникла проблема выбора пациента, которому показана такая терапия.

Выбор иммунобиологического препарата для лечения тяжелой БА

Совет экспертов Российской ассоциации алергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и Российского респираторного общества (РРО) в 2016 г. разработал алгоритм терапии тяжелой БА с использованием препаратов, созданных на основе моноклональных антител, основанный на оценке клинических данных и биомаркеров иммунного воспаления, доступных для определения в реальной клинической практике [5].

Необходимость в назначении такой терапии возникает у пациентов, получающих лечение по поводу тяжелой БА на протяжении 6 и более месяцев в объеме, соответствующем 4–5-й ступени терапии по рекомендациям по GINA [1], при отсутствии достижения контроля или в случае утраты контроля над БА при уменьшении высоких доз ИГКС или отмене системных ГКС.

Алгоритм ведения больного тяжелой БА определяет последовательное выполнение следующих шагов:

1. Подтверждение диагноза БА, исключение ошибок со стороны пациента в технике проведения ингаляций и низкой комплаентности, коррекция терапии сопутствующих заболеваний, исключение курения. Необходимо уточнить спектр сенсibilизации и контакта с аллергенами, определить уровень общего IgE и провести цитологическое исследование мокроты.

2. Следующий шаг предполагает представление больного на мультидисциплинарную комиссию с целью уточнения диагноза, оценки влияния факторов риска и объема лечения, при необходимости коррекции лечения и повторного представления на комиссию через 3–6 мес.

3. Биофенотипирование астмы, выбор и назначение иммунобиологического препарата терапии

на основании определения уровня эозинофилов периферической крови и общего IgE, при возможности следует определить уровень эозинофилов в индуцированной мокроте и NO выдыхаемого воздуха. В перспективе рассматривается возможность определения уровня периостина и дипептидилпептидазы 4.

4. Оценка мультидисциплинарной комиссией эффективности биологической терапии на основании клинических критериев и динамики биологических маркеров воспаления через 16 нед лечения. В случае наличия эффекта от лечения и отсутствия нежелательных явлений повторное рассмотрение вопроса о продолжении биологической терапии проводится через 12 мес от начала лечения [5].

Выводы. Лечение тяжелой БА является серьезной проблемой, которая не находила решения в течение многих лет.

В настоящее время разработаны и активно внедряются в клиническую практику препараты на основе моноклональных антител, позволяющие воздействовать на различные звенья патогенеза БА. Применение этих препаратов основано на проведении биофенотипирования БА и оценке уровня биомаркеров: эозинофилов индуцированной мокроты; эозинофилов периферической крови; оксида азота выдыхаемого воздуха; периостина и дипептидилпептидазы 4.

Совет экспертов РААКИ и РРО предложил алгоритм терапии тяжелой БА с использованием препаратов, созданных на основе моноклональных антител, основанный на оценке клинических данных и биомаркеров иммунного воспаления, доступных для определения в реальной клинической практике.

Использование современных методов диагностики, пошаговое следование алгоритму ведения больного позволяет реализовать новые технологии лечения тяжелой БА и открывает новые возможности достижения контроля над течением заболевания.

Прозрачность исследования. Исследования не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Рукопись была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2017. – Access mode: www.ginasthma.com.
2. Бронхиальная астма. Пересмотр 2018 / МОО «Российское респираторное общество», Российская ассоциация алергологов и клинических иммунологов. – URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/asthmaru.pdf>
3. Архипов, В.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В.В. Архипов, Е.В. Григорьева, Е.В. Гавришина // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 87–93.
4. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health

- Organization Consultation on Severe Asthma / J. Bousquet [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, № 5. – P.926–928.
5. Алгоритм фенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей / Н.И. Ильина [и др.] // *Российский аллергологический журнал.* – 2017. – Т. 14, № 3. – С.5–18.
 6. The prevalence of severe refractory asthma / P.P. Hekking [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135. – P.896–902.
 7. Федосеев, Г.Б. Бронхиальная астма. Библиотека врача общей практики / Г.Б. Федосеев. – Санкт-Петербург: Мед. информ. агентство, 1996. – Т. 2. – 464 с.
 8. Федосеев, Г.Б. Бронхиальная астма / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов. – Санкт-Петербург: Нордмедиздат, 2006. – 308 с.
 9. Wensel, S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches / S.E. Wensel // *Nat. Med. May.* – 2012. – Vol. 18, № 5. – P.716–725.
 10. Wynn, T.A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies / T.A. Wynn // *Nat. Rev. Immunol.* – 2015. – Vol. 15, № 5. – P.271–282.
 11. IL1 β , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs / S.M. Bal [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2016. – Vol. 17, № 6. – P.636–645.
 12. Ненашева, Н.М. Тяжелая бронхиальная астма: особенности течения и фенотипы / Н.М. Ненашева // *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания.* – 2018. – № 1. – С.7–14.
 13. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications / D. Robinson [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2017. – Vol. 47, № 2. – P.161–175.
 14. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease / N.A. Gandhi [et al.] // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2016. – Vol. 15, № 1. – P.35–50.
 15. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR) / F. Schleich [et al.] // *Respiratory Medicine.* – 2014. – Vol. 108, № 12. – P.1723–1732.
 16. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum / J.L. Simpson [et al.] // *Respirology.* – 2006. – Vol. 11, № 1. – P.54–61.
 17. Курбачева, О.М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О.М. Курбачева, К.С. Павлова // *Российский аллергологический журнал.* – 2013. – № 1 – С.15–24.
 18. «Real-life» effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis / A. Alhossan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2017. – Vol. 5, № 5. – P.1362–1370e2.
 19. Mepolizumab Treatment in patients with severe eosinophilic asthma / H.G. Ortega [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 25, № 371 (13). – P.1198–1207.
 20. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study / N. Lugogo [et al.] // *Clinical Therapeutics.* – 2016. – Vol. 38, № 9. – P.2058–2071e1.
 21. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma / E.N. Bel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, № 13. – P.1189–1197.
 22. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials / M. Castro [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3, № 5. – P.355–366.
 23. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study / L. Bjermer [et al.] // *Chest.* – 2016. – Vol. 150, № 4. – P.789–798.
 24. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIRIOCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial / E.R. Bleeker [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 29, № 388 (10056). – P.2115–2127.
 25. 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 / J. M. FitzGerald [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 29, № 388 (10056). – P.2128–2141.
 26. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2-agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial / S. Wenzel [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 2, № 388 (10039). – P.31–44.
 27. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials / N.A. Hanania [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2016. – Vol. 4, № 10. – P.781–796.
 28. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial / C.E. Brightling [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3, № 9. – P.692–701.

REFERENCES

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2017. www.ginasthma.com.
2. Rossijskoe respiratornoe obshchestvo, Rossijskaya associaciya allergologov i klinicheskij immunologov [Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists]. Bronhial'naya astma; Peresmotr 2018 [Bronchial asthma; Revision 2018]. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/asthmaru.pdf>.
3. Arhipov VV, Grigor'eva EV, Gavrishina EV. Kontrol' nad bronhial'noj astmoj v Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo nablyudatel'nogo issledovaniya NIKA [Control of asthma in Russia: the results of a multicenter observational study NIKA]. *Pul'monologiya [Pulmonology]*. 2011; 6: 87–93.
4. Bousquet J, et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126 (5): 926–928.
5. Il'ina NI, et al. Algoritm fenotipirovaniya i izbor targetnoj terapii tyazhelej nekontroliruemoj bronhial'noj astmy s eozinofil'nym tipom vospaleniya dyhatel'nyh putej [Phenotyping Algorithm and Choice of Targeted Therapy for Severe Uncontrolled Asthma with Eosinophilic Type of Airway Inflammation]. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal [Russian Journal of Allergy]*. 2017; 14 (3): 5–18.
6. Hekking PP, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 896–902.
7. Fedoseev GB. Bronhial'naya astma; Biblioteka vracha obshchej praktiki [Bronchial asthma; Library of general practitioner]. Sankt-Peterburg: Medicinskoe informacionnoe agentstvo [St Petersburg: Medical information agency]. 1996; 2: 464 p.
8. Fedoseev GB, Trofimov VI. Bronhial'naya astma [Bronchial asthma]. Sankt-Peterburg: Nordmedizdat [St Petersburg: Nordmedizdat]. 2006; 308 p.
9. Wensel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med May.* 2012; 18 (5): 716–725.
10. Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15 (5): 271–282.

11. Bal SM, et al. IL1 β , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs. *Nat Immunol*. 2016; 17 (6): 636-645.
12. Nenasheva NM. Tyazhelaya bronhial'naya astma: osobennosti techeniya i fenotipy [Severe bronchial asthma: course features and phenotypes]. *Consilium Medicum: Bolezni organov dyhaniya [Consilium Medicum: Respiratory diseases]*. 2018; 1: 7-14.
13. Robinson D, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47 (2): 161-175.
14. Gandhi NA, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016; 15 (1): 35-50.
15. Schleich F, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respiratory Medicine*. 2014; 108 (12): 1723-1732.
16. Simpson JL, et al. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11 (1): 54-61.
17. Kurbacheva OM, Pavlova KS. Fenotipy i endotipy bronhial'noj astmy: ot patogeneza i klinicheskoy kartiny k vyboru terapii [Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical picture to the choice of therapy]. *Rossiyskiy allergologicheskij zhurnal [Russian Journal of Allergy]*. 2013; 1: 15-24.
18. Alhossan A, et al. «Real-life» Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5 (5): 1362-1370e2.
19. Ortega HG, et al. Mepolizumab Treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 25, 371 (13): 1198-1207.
20. Lugogo N, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38 (9): 2058-2071e1.
21. Bel EN, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371 (13): 1189-1197.
22. Castro M, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (5): 355-366.
23. Bjermer L, et al. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016; 150 (4): 789-798.
24. Bleecker ER, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 29, 388 (10056): 2115-2127.
25. FitzGerald JM, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 29, 388 (10056): 2128-2141.
26. Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016; 2, 388 (10039): 31-44.
27. Hanania NA, et al. 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 Respir Med*. 2016; 4 (10): 781-796.
28. Brightling CE, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (9): 692-701.

© О.Б. Ощепкова, Н.А. Цибульский, Э.Б. Фролова, Л.А. Рудницкая, 2019

УДК 616.127-002-022:578(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).68-74

ВИРУСНЫЙ МИОКАРДИТ В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА

ОЩЕПКОВА ОЛЬГА БОРИСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-9845-0266; зав. отделением кардиологии Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан», Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 132, e-mail: oschepkova.kazan@mail.ru

ЦИБУЛЬСКИЙ НИКОЛАЙ АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1343-0478; канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, рентгеноэндovasкулярной и сердечно-сосудистой хирургии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 420012, Казань, ул. Бултерова, 36, e-mail: kdkgma@mail.ru

ФРОЛОВА ЭЛЬВИРА БАКИЕВНА, ORCID ID 0000-0002-4653-1734; канд. мед. наук, зам. главного врача по диагностике ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани, Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54, e-mail: frolova.67@mail.ru

РУДНИЦКАЯ ЛИЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5559-3722; студентка ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49

Реферат. Цель – характеристика современных представлений об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и диагностике вирусных миокардитов с точки зрения практической медицины. **Материал и методы.** Обзор научной медицинской литературы по теме вирусных миокардитов. **Результаты и их обсуждение.** Миокардиты являются одной из наиболее распространенных форм некоронарогенной патологии сердца. В их основе лежит воспалительное изменение миокарда, проявляющееся клиническими симптомами, функциональными нарушениями и изменениями структуры тканей сердца. Наиболее частыми факторами этиологии миокардитов являются вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания, токсические и медикаментозные воздействия. Сложности практической диагностики миокардитов не позволяют получить точные данные об их распространенности. Патогенез миокардитов разнообразен и включает инфекции, воздействия физических факторов, гиперчувствительность. Особенностью вирусного миокардита является возможность сочетания прямого поражения миокарда инфекционным агентом с развитием аутореактивных состояний. Вирусные инфекции могут формировать поражение миокарда как в качестве основного заболевания, так и в качестве его осложнения. **Выводы.** Вирусные