

Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы

Н.М. Ненашева

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, которое у каждого пациента имеет свои особенности течения. Вариабельность и гетерогенность БА, а также отсутствие в настоящее время фармакологического или иного метода, способного полностью излечить больного, обуславливают несовершенство применения лекарственных препаратов для контроля БА. Вместе с тем за последние три десятилетия достигнут существенный прогресс в снижении риска смертельных исходов и инвалидизации вследствие БА, а также частоты тяжелых обострений и госпитализаций. Несомненная заслуга в этом принадлежит современным фармакологическим препаратам для длительного контроля БА – ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) и их комбинациям с длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА) или антилейкотриеновыми препаратами. Ингаляционные глюкокортикостероиды и комбинации ИГКС/ДДБА называют “блокбастерами” терапии БА, но, по-видимому, для достижения оптимального контроля заболевания в реальной практике недостаточно унифицированного назначения любого ИГКС (или любой комбинации ИГКС с ДДБА или антилейкотриеновыми препаратами) – необходимо учитывать фенотипические характеристики БА. Данная статья посвящена существующим возможностям оптимизации фармакотерапии БА у пациентов в реальной клинической практике и перспективам персонализированной терапии БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы бронхиальной астмы, терапия, комбинированные препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды.

Фенотипы и фенотипспецифическая терапия бронхиальной астмы

Существует целый ряд фенотипов бронхиальной астмы (БА), выделенных на основании клинических и физиологических критериев, триггеров или преимущественного типа клеток, участвующих в формировании воспаления в нижних дыхательных путях (табл. 1) [1].

Многие из этих фенотипов БА давно и успешно идентифицируются врачами. Так, например, фенотипы интермиттирующей, легкой, среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА определяются на основании выраженности и частоты симптомов, нарушения функции легких, объема требуемой терапии и ограничения активности пациента. Оценка степени тяжести БА входит в рутинную практику врача и необходима для начала адекватной терапии.

Не менее важным и доступным является определение этиологических фенотипов БА. В соответствии с номенклатурой аллергических болезней, предложенной Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), БА, опосредованную иммунологическими механизмами, следует называть аллергической [2].

Если доказано участие иммуноглобулинов класса E (IgE) в формировании БА, то ее следует обозначать как IgE-опосредованную аллергическую БА или, с определенным допущением, как атопическую БА (“атопия” – более строгое понятие, подразумевающее прежде всего генетическую предрасположенность к синтезу IgE). Бронхи-

альная астма, основу патогенеза которой не составляют IgE, является не-IgE-обусловленной, или неатопической. Объективизировать различия между этими фенотипами БА (атопической и неатопической) позволяют результаты кожных проб с аллергенами, а также наличие той связи, что клинические симптомы возникают после контактов с определенными аллергенами.

Примером неаллергической БА служит аспириновая БА, основу патогенеза которой составляет неаллергическая (неиммунная) непереносимость ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), блокирующих циклооксигеназный путь обмена арахидоновой кислоты и приводящих таким образом к избыточному образованию цистеиниловых лейкотриенов (C_4 , D_4 , E_4). Эти лейкотриены способны вызывать выраженный и длительный бронхоспазм, повышать секрецию слизи в бронхах и сосудистую проницаемость, вызывать отек. Кроме того, они активно привлекают эозинофилы в слизистую оболочку дыхательных путей и активируют их, запуская и поддерживая эозинофильное воспаление.

Еще один этиологический фенотип – профессиональная БА, которая в большинстве случаев относится к IgE-опосредованной аллергической БА, ибо большинство профессиональных сенсибилизаторов являются аллергенами, способными вызвать специфический IgE-ответ. Простые химические вещества с низкой молекулярной массой (соли никеля, платины, изоцианаты, формальдегид и др.) являются ирритантами и при профессиональном контакте могут способствовать развитию бронхиальной гиперреактивности и формированию БА, индуцированной ирританта-

Наталья Михайловна Ненашева – профессор кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва.

Таблица 1. Классификация фенотипов БА (по [1])

Фенотипы, определяемые клиническими/физиологическими критериями:	Фенотипы, определяемые триггерами:	Фенотипы, определяемые типом воспаления:
<ul style="list-style-type: none"> • тяжесть БА • частота обострений • наличие персистирующей обструкции дыхательных путей • возраст начала БА • ответ на терапию 	<ul style="list-style-type: none"> • аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты • аллергены • профессиональные аллергены и раздражители • половые гормоны • физическая нагрузка 	<ul style="list-style-type: none"> • эозинофильное • нейтрофильное • малогранулоцитарное

Таблица 2. Сравнительная характеристика этиологических фенотипов БА

Основные характеристики	Атопическая БА	Неатопическая БА	Аспириновая БА
Возраст начала	Детство или юношество	Чаще после 40 лет	20–40 лет
Семейный анамнез атопии	+	–	–
Другие проявления атопии	+	–	–
Ринит	+	+/-	–
Полипозный риносинусит	–	–	+
Непереносимость аспирина/НПВП	–	–	+
Кожные тесты с аллергенами	+	–	–
Общий уровень IgE в плазме	Повышен	Норма	Норма
Уровень аллергенспецифических IgE	+	–	–
Эффективность ИГКС	+	+	+
Эффективность антилейкотриеновых препаратов	+	+/-	+
Эффективность АСИТ	+	–	–
Эффективность анти-IgE-терапии	+	–	–

Обозначения: АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

ми. И всё же повышенный риск развития профессиональной БА имеют лица с атопией.

Таким образом, маркерами этиологических фенотипов БА служат этиологические триггеры, которые достаточно легко определить в случае атопической и аспириновой БА. Причины неатопической БА в настоящее время не ясны: возможно, это неизвестные аллергены; не исключена этиологическая роль вирусов и других внутриклеточных патогенов, таких как *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. В последние годы появились исследования, посвященные изучению роли IgE при эндогенной (неатопической) БА. В работе J. Mouthuy et al. отмечена локальная продукция IgE у больных эндогенной БА (IgE определяли в индуцированной мокроте), при этом выявлено, что часть IgE распознает антигены клеща домашней пыли (Der p) [3]. Однако эта IgE-реактивность не транслируется в клинический ответ при экспозиции Der p, несмотря на специфичность к главным аллергенам Der p и функциональную активность по отношению к клеткам *in vitro*. Авторы постулируют, что у больных эндогенной БА отсутствует вторичный сигнал, который запускает IgE-обусловленный астматический ответ через FcεRI (высокоаффинный Fc-рецептор к IgE). В недавно опубликованном метаанализе, посвященном связи БА со специфическими IgE к энтеротоксину *Staphylococcus aureus*, было отмечено, что частота сенси-

билизации к энтеротоксинам *S. aureus* была значимо более высокой у больных БА (отношение шансов 2,95), чем в контрольной группе, несколько увеличиваясь с возрастом больных и тяжестью БА [4]. Клинический фенотип неатопической БА выявляется путем исключения других этиологических фенотипов. В табл. 2 представлена сравнительная характеристика этиологических фенотипов атопической, неатопической и аспириновой БА.

Определение самых простых, этиологических фенотипов БА является абсолютно необходимым требованием для проведения одного из существующих видов фенотипспецифического лечения БА, к которым относятся: мероприятия по элиминации аллергенов или сокращению их воздействия; аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) и применение моноклональных антител к IgE. Все эти виды лечения, способные модифицировать течение заболевания, доказали свою эффективность у больных атопической БА.

Аллергенспецифическая иммунотерапия может служить альтернативой длительной поддерживающей терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) у пациентов с легкой персистирующей атопической БА, особенно в случае ее сочетания с аллергическим ринитом. В метаанализе 75 клинических исследований, в которых изучали эффективность подкожной АСИТ при БА (общее количество пациентов – 3506, с БА – 3188), было продемонстрировано

уменьшение симптомов БА, сокращение потребности в бронхолитической терапии, значительное снижение специфической и неспецифической бронхиальной гиперреактивности по сравнению с группами плацебо [5]. В метаанализе 25 клинических исследований сублингвальной АСИТ при БА (1706 пациентов) также была отмечена клиническая эффективность этого метода при атопической БА [6].

Анти-IgE-терапия (омализумаб) – еще один пример фенотипспецифического лечения БА. Больные, относящиеся к фенотипу тяжелой атопической БА, составляют от 40 до 50% всех больных тяжелой БА, и, по данным анализа W.C. Moore et al., проведенного в ходе программы по изучению тяжелой БА в США, этот фенотип развивается из легкой и среднетяжелой атопической БА [7, 8]. У пациентов, принадлежащих к этому фенотипу тяжелой БА, имеет место широкий спектр сенсibilизации к аллергенам и, соответственно, положительных кожных проб, высокий уровень IgE в крови и отягощенный семейный анамнез по БА. Именно этот фенотип БА в настоящее время является целевым для анти-IgE-терапии [9]. В недавнем обзоре 8 плацебоконтролируемых исследований омализумаба у больных среднетяжелой и тяжелой атопической БА было показано достоверное снижение частоты обострений и достижение лучшего контроля БА [10]. Терапия омализумабом позволяет снизить дозу глюкокортикостероидов (ГКС). Омализумаб следует рассматривать в качестве дополнительного лечения для больных атопической БА, у которых не удается достигнуть адекватного контроля, несмотря на прием высоких доз ИГКС и длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА).

Фенотипы и фармакотерапия БА

В настоящее время в обычной клинической практике доступно ограниченное количество групп фармакологических препаратов, обеспечивающих длительный контроль БА. Это ИГКС и их комбинации с ДДБА, антилейкотриеновыми препаратами и теофиллинами замедленного высвобождения.

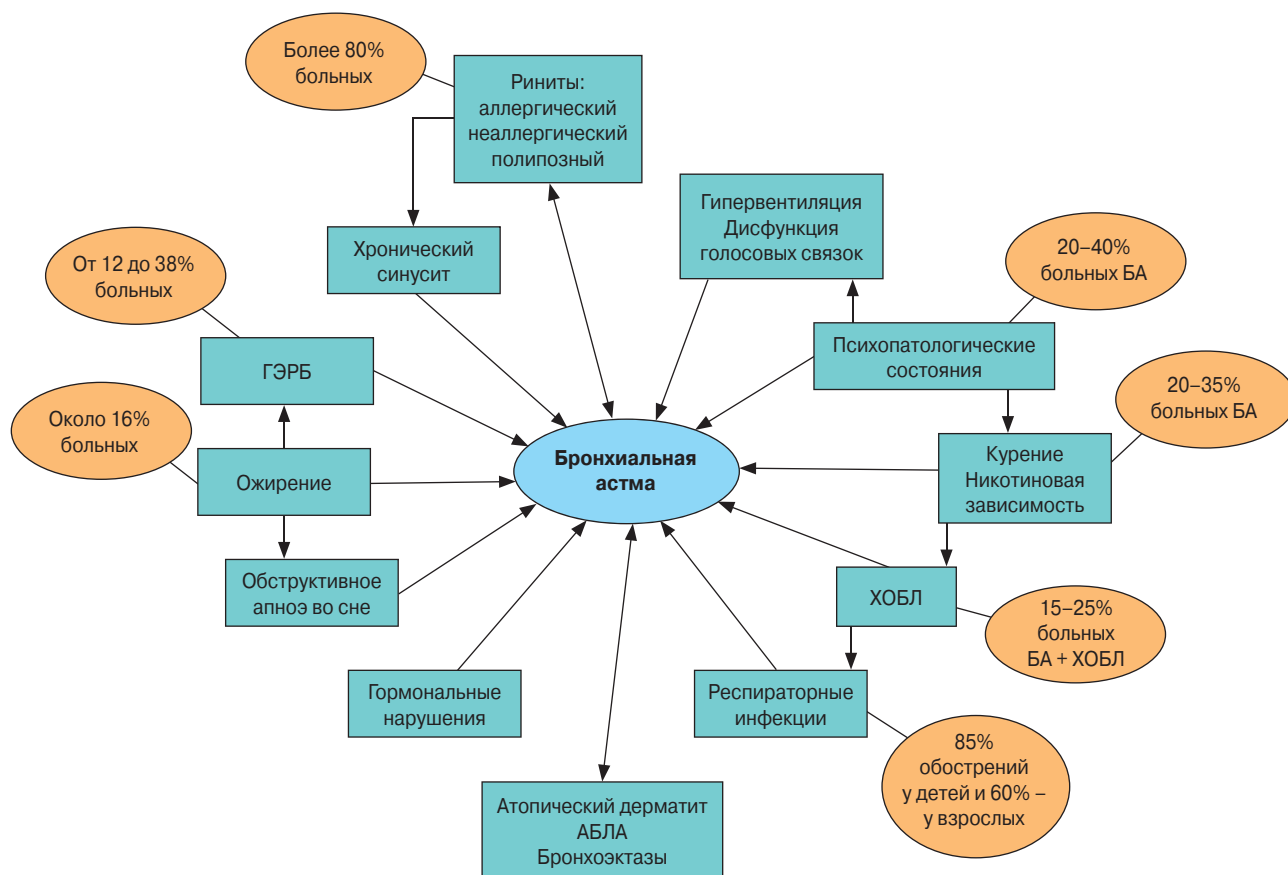
Ингаляционные ГКС являются самой эффективной группой препаратов в отношении достижения контроля БА, предотвращения обострений и смертельных исходов от БА. Принято считать, что все ИГКС одинаково эффективны в эквивалентных дозах. Однако появление экстрамелкодисперсных аэрозолей ИГКС (циклесонид) и ИГКС/ДДБА (беклометазона дипропионат/формотерол – БДП/Ф), создающих аэрозоль со средним размером частиц <2 мкм, который обладает высокой легочной депозицией и хорошо достигает малых дыхательных путей (МДП), заставляет задуматься над этим положением и, возможно, переоценить его с учетом значимости МДП в формировании различных фенотипов БА.

Известно, что примерно у половины пациентов отсутствует адекватный ответ на противоастматические пре-

параты в силу генетических особенностей [11, 12]. Аллель Arg в гене β_2 -адренорецептора *ADRB2* связан с риском неконтролируемой БА, выраженной бронхиальной гиперреактивностью и снижением легочной функции, однако эти эффекты нивелируются применением ИГКС [13]. Однонуклеотидный полиморфизм гена *GLCC11* (глюкокортикоид-индуцированного транскрипционного гена-1) приводит к снижению функциональному ответу на терапию ИГКС, особенно у лиц, гомозиготных по мутантной Т-аллели. Этим полиморфизмом может быть объяснено не более 6,6% случаев вариабельности ответа на ИГКС у больных БА [14]. Однако помимо генетического полиморфизма, который сложно выявить в условиях обычной практики, существует довольно много факторов внешней среды, а также сопутствующих заболеваний и состояний, которые также способны изменять ответ на противоастматическую терапию, приводя к формированию особых фенотипов БА (рисунк) [15].

Таким особым фенотипом является БА у курящего пациента, характеризующаяся более низким уровнем контроля над заболеванием и сниженной функцией легких, более высокой частотой обострений и выраженными симптомами и тяжестью, большей потребностью в препаратах неотложной помощи и сниженным ответом на ИГКС [16]. Возможные пути и механизмы развития резистентности к ГКС у курящих пациентов с БА многообразны и заключаются в формировании нейтрофильного воспаления, нарушении связи ГКС с рецепторами, снижении экспрессии рецепторов (особенно α -изоформы), повышении уровня провоспалительных цитокинов, увеличении нитрозативного стресса, активации провоспалительных факторов транскрипции и снижении активности деацетилазы гистонов [17]. Табачный дым и оксидативный стресс снижают активность деацетилазы гистонов, что было выявлено в биопсийном материале бронхов и альвеолярных макрофагах у курящих пациентов с БА. Это снижение делает ДНК доступной для факторов транскрипции, коррелирует с усилением индукции провоспалительных цитокинов и снижением ответа на ГКС in vitro [18, 19]. Кроме того, у курящих больных БА (как и у пациентов с сочетанием БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)) развиваются выраженное воспаление и дисфункция МДП, приводящие к формированию “воздушных ловушек” и малообратимой/необратимой обструкции бронхов [20, 21]. У таких больных можно ожидать большего эффекта от применения экстрамелкодисперсных аэрозолей ИГКС и комбинаций ИГКС/ДДБА.

В последние годы много внимания уделяется участию МДП в патогенезе БА. Как показывают исследования, существуют фенотипы БА, при которых воспаление и нарушение функции МДП являются особенно выраженными. В консенсусе группы российских экспертов “Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни



Бронхиальная астма и коморбидные состояния (адаптировано из [15]). АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей” [22] к таким фенотипам БА отнесены:

- БА, трудная для контроля, с частыми обострениями (2 и более в год);
- БА у курильщиков и бывших курильщиков;
- сочетание БА и ХОБЛ;
- БА у пожилых людей;
- БА с фиксированной обструкцией.

Для пациентов, относящихся к указанным фенотипам, приоритетное назначение экстрамелкодисперсных аэрозолей ИГКС или ИГКС/ДДБА можно рассматривать как вариант фенотипспецифической фармакотерапии.

Доказательства более высокой эффективности экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации БДП/Ф (Фостер) по сравнению с обычными фиксированными комбинациями ИГКС/ДДБА были получены в нескольких клинических исследованиях, выполненных в условиях реальной клинической практики [23–25]. Более высокая эффективность БДП/Ф в реальной клинической практике может быть обусловлена несколькими причинами. Во-первых, широкой выборкой пациентов и отсутствием характерных для рандомизированных исследований строгих критериев отбора – в эти исследования обычно не включают куря-

щих пациентов, больных с недостаточным комплайансом, сочетанием БА с ХОБЛ и т.д. Так, в исследования реальной клинической практики включают курящих и пожилых больных БА, у которых возможно ожидать более значимого эффекта от экстрамелкодисперсных аэрозолей по сравнению с обычными ингаляторами, которые образуют более крупные частицы препарата, – как дозированными аэрозольными ингаляторами (ДАИ), так и порошковыми ингаляторами (эффективность последних к тому же снижается при усилении обструкции и снижении скорости вдоха пациента). Во-вторых, ингаляционное устройство Фостера – ДАИ, производимый по технологии Модулит и содержащий гидрофторалкан HFA-134a в качестве пропеллента, – обеспечивает оптимальную доставку и распределение препарата в легких. За счет уменьшения скорости струи аэрозоля и увеличения времени ее существования данное ингаляционное устройство облегчает координацию вдоха с нажатием и позволяет избежать большинства типичных ошибок, совершаемых пациентами при использовании ДАИ. В-третьих, увеличение легочной депозиции до 31% от номинальной дозы и распределение БДП/Ф не только в крупных, но и в малых дыхательных путях также улучшают клиническую эффективность. Наконец, эквивалентная доза

ИГКС в составе Фостера в 2 раза меньше, чем доза БДП в обычных (не экстрамелкодисперсных) препаратах, что, безусловно, увеличивает комплайнс пациентов и безопасность терапии.

Перспективы персонализированной терапии БА

Персонализированная терапия наиболее актуальна у больных тяжелой БА. Несколько основных цитокинов Th2-профиля (Th2 – Т-хелперы 2-го типа) активно изучаются в качестве целей терапии при резистентной тяжелой БА – это интерлейкин-4 (ИЛ-4), ИЛ-5 и ИЛ-13.

Интерлейкин-5 – ключевой цитокин, определяющий эозинофильное воспаление при БА, уровень которого коррелирует с активностью воспаления и тяжестью БА [26]. Эффективность гуманизированных моноклональных антител к ИЛ-5 (меполизумаб) изучали в нескольких плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях, в которых оценивалось влияние меполизумаба на лабораторные маркеры, частоту обострений БА, функцию легких, контроль БА и качество жизни больных [27–31]. Во всех исследованиях отмечено значимое уменьшение содержания эозинофилов в крови и в мокроте, однако клинические эффекты оказались не столь выраженными и однозначными.

Анализ результатов исследований показывает, что не у всех пациентов с резистентной БА отмечается одинаковый ответ на меполизумаб. По-видимому, у пациентов с определенным фенотипом/эндотипом БА – поздней БА с персистирующей эозинофилией – будет иметь место оптимальный ответ на анти-ИЛ-5-терапию. В обширном исследовании DREAM (Mepolizumab for severe eosinophilic asthma), в которое были включены только пациенты с тяжелой эозинофильной БА, все изучавшиеся дозы меполизумаба (75, 250 и 750 мг) способствовали значимому снижению частоты обострений БА, а при многовариантном анализе было выявлено только два предиктора эффективности препарата: эозинофилия крови и частота обострений БА за предыдущий год [31].

Интерлейкин-13 и ИЛ-4 – Th2-цитокины, включающие В-лимфоциты в продукцию IgE. Интерлейкин-13 способствует выживаемости и миграции эозинофилов, а также влияет на гладкие мышцы бронхов, повышая их сократимость в ответ на ацетилхолин и снижая бронходилатационный ответ на β_2 -агонисты [32]. Продукция ИЛ-13 повышена у больных БА, а у пациентов с тяжелой резистентной БА повышенный уровень ИЛ-13 в мокроте и биопсийном материале бронхов определяется, даже несмотря на терапию ГКС [33]. Интерлейкин-13 влияет на различные клетки, в том числе эпителиальные, стимулируя их к секреции протеинов матрикса, одним из которых является периостин. Периостин стимулирует эпителиальные клетки и фибробласты, снижает эластичность бронхиального эпителия и, по-видимому, является важным фактором в развитии ре-

моделирования дыхательных путей [34]. Гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ-13 (лебрикизумаб) изучаются в настоящее время в терапии БА, но опубликованы результаты пока только двух исследований [35, 36]. В исследовании II фазы, включавшем 219 взрослых больных БА, неконтролируемой ИГКС и ДДБА, был выявлен положительный эффект препарата в отношении функции легких, при этом у пациентов, у которых имел место высокий уровень периостина в плазме крови до начала терапии, отмечался значимо более сильный ответ на лебрикизумаб [35].

Несколько молекул, влияющих на ИЛ-4, изучаются в настоящее время в качестве возможной терапии БА. Питракинра (pitrakinra) представляет собой мутантную форму ИЛ-4, который блокирует α -субъединицу рецептора ИЛ-4 (общий рецептор для ИЛ-4 и ИЛ-13), а также значительно снижает поздний ответ на ингаляционные аллергены у пациентов со среднетяжелой БА при введении подкожно или ингаляционно [37]. В недавно опубликованном клиническом исследовании эффективности дупилумаба (dupilumab) – моноклональных антител к α -субъединице рецептора ИЛ-4 – у больных среднетяжелой и тяжелой эозинофильной БА были получены обнадеживающие результаты [38]. Уменьшение частоты обострений БА, улучшение функции легких и редукция Th2-воспаления были более выраженными у пациентов, получавших дупилумаб, чем в группе плацебо.

Как известно, не у всех больных БА в основе клинических симптомов лежит эозинофильное воспаление, при этом у некоторых больных отмечается хроническое воспаление, обусловленное атипичными патогенами – *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* [39]. Макролидные антибиотики, к которым чувствительны эти возбудители, кроме того, обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что давно привлекает к ним внимание как к препаратам, которые можно использовать в терапии БА. Было проведено довольно много клинических исследований, в которых изучалась эффективность макролидов при БА. В недавно опубликованном метаанализе 12 исследований, в которых макролиды применялись у больных БА (в том числе тяжелой) на протяжении 3 нед и более, было продемонстрировано значимое улучшение пиковой скорости выдоха, симптомов заболевания, качества жизни и бронхиальной гиперреактивности в результате терапии макролидами по сравнению с плацебо (при этом существенного влияния на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду отмечено не было) [40]. В исследовании эффективности азитромицина у больных тяжелой БА с частыми обострениями было отмечено снижение частоты обострений у пациентов с неэозинофильным фенотипом [41].

Заключение

Персонализированный подход к терапии БА с учетом фенотипа заболевания способен существенно повысить уровень контроля над БА и стимулировать приверженность

лечению. Существующие методы фенотипспецифической терапии БА включают иммунотерапию аллергенами и анти-IgE-терапию. При фенотипах БА с выраженным поражением малых дыхательных путей (БА, трудная для контроля, с частыми обострениями; БА у курильщиков и бывших курильщиков; сочетание БА и ХОБЛ; БА у пожилых людей; БА с фиксированной обструкцией бронхов) персонализированный подход к фармакотерапии заключается в приоритетном назначении экстрамелкодисперсных аэрозолей ИГКС и фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА.

Перспективы персонализированной терапии БА связаны с определением биомаркеров тех фенотипов и эндотипов БА, при которых будет иметь место оптимальный ответ на лечение различными биологическими молекулами и фармакологическими препаратами.

Список литературы

- Wenzel S.E. // Lancet. 2006. V. 368. № 9537. P. 804.
- Johansson S.G. et al. // Allergy. 2001. V. 56. № 9. P. 813.
- Mouthuy J. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. V. 184. № 2. P. 206.
- Song W.J. et al. // Asia Pac. Allergy. 2013. V. 3. № 2. P. 120.
- Abramson M.J. // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. № 4. CD001186.
- Calamita Z. et al. // Allergy. 2006. V. 61. № 10. P. 1162.
- Chung K.F. et al. // Eur. Respir. Mon. 2011. V. 51. P. vii.
- Moore W.C. et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. V. 181. № 4. P. 315.
- Walter S. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. № 2. CD003559.
- Rodrigo G.J. et al. // Chest. 2011. V. 139. № 1. P. 28.
- Drazen J.M. et al. // Br. Med. Bull. 2000. V. 56. № 4. P. 1054.
- Malmstrom K. et al. // Ann. Intern. Med. 1999. V. 130. № 6. P. 487.
- Rebordosa C. et al. // Eur. Respir. J. 2011. V. 38. № 5. P. 1029.
- Tantisira K.G. et al. // N. Engl. J. Med. 2011. V. 365. № 13. P. 1173.
- Boulet L.P. // Eur. Respir. J. 2009. V. 33. № 4. P. 897.
- Ненашева Н.М. // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2013. № 1. С. 4.
- Thomson N.C. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 24. № 5. P. 822.
- Ito K. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. № 3. P. 392.
- Barnes P.J. et al. // Lancet. 2004. V. 363. № 9410. P. 731.
- Stanescu D. et al. // Chest. 1998. V. 114. № 2. P. 416.
- Contoli M. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2012. V. 42. № 8. P. 1150.
- Авдеев С.Н. и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. № 2. С. 15.
- Müller V. et al. // BMC Pulm. Med. 2011. V. 11. P. 40.
- Allegra L. et al.; PRISMA (PRospective Study on asthMA control) Study Group // Respir. Med. 2012. V. 106. № 2. P. 205.
- Brusselle G. et al. // Respir. Med. 2012. V. 106. № 6. P. 811.
- Humbert M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 156. № 3. Pt. 1. P. 704.
- Flood-Page P.T. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. V. 167. № 2. P. 199.
- Flood-Page P. et al.; International Mepolizumab Study Group // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 176. № 11. P. 1062.
- Nair P. et al. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 360. № 10. P. 985.
- Haldar P. et al. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 360. № 10. P. 973.
- Pavord I.D. et al. // Lancet. 2012. V. 380. № 9842. P. 651.
- Wenzel S.E. // Nat. Med. 2012. V. 18. № 5. P. 716.
- Saha S.K. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. V. 121. № 3. P. 685.
- Sidhu S.S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2010. V. 107. № 32. P. 14170.
- Corren J. et al. // N. Engl. J. Med. 2011. V. 365. № 12. P. 1088.
- Scheerens H. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. V. 127. Suppl. 2. P. AB164.
- Wenzel S. et al. // Lancet. 2007. V. 370. № 9596. P. 1422.
- Wenzel S. et al. // N. Engl. J. Med. 2013. V. 368. № 26. P. 2455.
- Metz G., Kraft M. // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2010. V. 30. № 4. P. 575.
- Reiter J. et al. // Allergy. 2013. V. 68. № 8. P. 1040.
- Brusselle G. et al. // Thorax. 2013. V. 68. № 4. P. 322.



Продолжается подписка на журнал, предназначенный в помощь практическому врачу для проведения образовательных мероприятий

“АСТМА И АЛЛЕРГИЯ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 150 руб., на один номер – 75 руб. Подписной индекс 45967.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51