

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1384>

НПВП-индуцированные респираторные заболевания: эпидемиология, патогенез, клиническая картина и тактика ведения пациентов

© **К.С. Павлова, М.Е. Дынева, О.М. Курбачёва**

ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России; г. Москва, Российская Федерация

Респираторные заболевания, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-индуцированные РЗ), характеризуются неаллергической гиперчувствительностью (непереносимостью) к НПВП и аспирину у пациентов с бронхиальной астмой и/или эозинофильным полипозным риносинуситом (ПРС). Астма в группе пациентов с НПВП-индуцированными РЗ, как правило, характеризуется эозинофильным воспалением, тяжелым течением, торпидным к стандартной терапии, приводящим к назначению системных глюкокортикостероидов на постоянной основе. Рецидивирующий ПРС для некоторых пациентов представляет собой наиболее значимую проблему, поскольку сопряжен с отсутствием носового дыхания и обоняния и необходимостью многократных повторных оперативных вмешательств. Непереносимость аспирина и других НПВП является отдельной проблемой, резко снижающей выбор препаратов, которые можно использовать у данной группы пациентов в качестве обезболивающих и жаропонижающих. Случайное применение этих препаратов может приводить к жизнеугрожающим реакциям, включая анафилактический шок. В данном обзоре представлены современные представления о патогенезе НПВП-индуцированных РЗ и перспективные направления в терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, полипозный риносинусит, респираторное заболевание, индуцированное нестероидными противовоспалительными препаратами, НПВП-индуцированные РЗ, непереносимость аспирина, непереносимость НПВП, моноклональные антитела, иммунобиологическая терапия

Для цитирования: Павлова К.С., Дынева М.Е., Курбачёва О.М. НПВП-индуцированные респираторные заболевания: эпидемиология, патогенез, клиническая картина и тактика ведения пациентов // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 15–33. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1384>

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – exacerbated respiratory disease: epidemiology, pathogenesis, clinical findings and management

© **K.S. Pavlova, M.E. Dyneva, O.M. Kurbacheva**

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – exacerbated respiratory disease (N-ERD) are characterized by non-allergic hypersensitivity (intolerance) to NSAIDs and aspirin in patients with asthma and/or eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). Asthma in N-ERD patients is usually characterized by eosinophilic inflammation, tends to become severe and intractable, and needs chronic oral corticosteroid therapy. For some patients recurrent CSwNP is more significant problem due to nasal congestion, anosmia, and multiple repeated surgeries. Intolerance to aspirin and other NSAIDs limits the choice of pain relievers and antipyretics. Accidental use of these medications can lead to dangerous consequences, including anaphylaxis. This review presents the current understanding of the N-ERD pathogenesis and perspective trends in therapy.

Keywords: asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – exacerbated respiratory disease, N-ERD, AERD, intolerance to aspirin, intolerance to NSAIDs, monoclonal antibody, biological therapy

For citation: Pavlova KS, Dyneva ME, Kurbacheva OM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – exacerbated respiratory disease: epidemiology, pathogenesis, clinical findings and management. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3): 15–33. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1384>

Для корреспонденции

Павлова Ксения Сергеевна,
Российская Федерация, 115522, г. Москва,
Каширское ш., д. 24.
E-mail: kseniamedical@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>

For correspondence

Ksenia S. Pavlova,
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522,
Russian Federation.
E-mail: kseniamedical@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>

Статья поступила 19.05.2020 г.
Received: 19.05.2020.

Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.

Рекомендована к публикации
О.Г. Елисютиной

Введение

Респираторные заболевания, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-индуцированные РЗ или аспирин-индуцированные РЗ, *англ.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease или N-ERD, Aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD, ранее известные как аспириновая триада, триада Самтера, синдром Видаля, аспириновая астма, аспирин-индуцированная астма, синдром чувствительных к аспирину риносинусита/астмы; астма с непереносимостью аспирина; аспирин-индуцированная астма и ринит), представляют собой неаллергическую гиперчувствительность (непереносимость) к НПВП, в том числе к аспирину, обусловленную нарушениями метаболизма арахидоновой кислоты, приводящую к развитию таких респираторных симптомов, как заложенность носа, выделения из носа и затруднение дыхания, и характеризуются наличием бронхиальной астмы (БА), эозинофильного полипозного риносинусита (ПРС) и гиперпродукции цистеиниловых лейкотриенов [1–4].

В настоящее время причины НПВП-индуцированных РЗ продолжают изучаться, однако нарушение метаболизма арахидоновой кислоты в результате различных причин является основным патогенетическим механизмом. НПВП по большей части относятся к ингибиторам циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1). Снижение активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и исходная активация тромбоцитов у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ приводят к дисбалансу эйкозаноидов: снижению простагландина E₂ (обладающим противовоспалительным и бронходилатирующим действием) и повышению продукции цистеиниловых лейкотриенов и простагландинов D₂ и F_{2α} (обладающих провоспалительным и бронхоконстрикторным действием); что также приводит к активации тучных клеток, дальнейшей активации тромбоцитов и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2), хемотаксису эозинофилов и развитию тяжелого персистирующего эозинофильного воспаления, которое усугубляется приемом аспирина/НПВП [5, 6].

Несмотря на достигнутые успехи в понимании механизмов развития НПВП-индуцированных РЗ, многие вопросы касательно факторов, напрямую запускающих данные процессы, остаются открытыми. В условиях продолжающегося роста заболеваемости НПВП-индуцированными РЗ, характеризующимися тяжелым течением, торпидным к стандартной терапии, актуальной задачей является поиск главных биомаркеров в патофизиологических механизмах заболевания. Терапия моноклональными антителами представляет собой наиболее перспективный метод лечения для этой группы пациентов, а непереносимость НПВП можно рассматривать как

фенотипический биомаркер при выборе иммунобиологической терапии.

Эпидемиология

По данным разных авторов, распространенность НПВП-индуцированных РЗ колеблется от 5 до 10% в зависимости от популяции и выбранных диагностических критериев, когда для выявления непереносимости НПВП ограничивались анамнестическими данными о влиянии приема НПВП на развитие специфичных симптомов или проводили провокационные тесты [7, 8]. В 2002 г. Vally и соавт. установили, что распространенность респираторных симптомов, спровоцированных приемом НПВП, составляет 10–11% у пациентов с БА и 2,5% у пациентов, не имеющих БА [9]. Согласно данным мета-анализа, проведенного в 2014 г., распространенность НПВП-индуцированных РЗ среди пациентов с БА достигает 7%. Экстраполируя эти данные на общее число пациентов с БА (более 300 млн человек), можно говорить о том, что от НПВП-индуцированных РЗ страдают около миллиона человек. Среди пациентов с тяжелой БА данный фенотип встречается чаще – в 14%, а среди пациентов с ПРС непереносимость НПВП регистрируется у 10% [4, 10].

Среди детей НПВП-индуцированные РЗ встречаются редко, но первые симптомы могут появиться еще в подростковом возрасте [4, 10]. В Бостоне ведут регистрацию пациентов, у которых НПВП-индуцированные РЗ дебютировали до 18 лет, из них 3,5% (8 из 227 чел.) уже имеют ПРС, а около 13–28% – непереносимость НПВП [11]. В другом ретроспективном исследовании описаны 10 подростков с чувствительностью к НПВП и наличием БА, но только 2 из 10 имели ПРС. Согласно последним данным, средний возраст появления первых симптомов составляет 30 лет, но не стоит забывать, что НПВП-индуцированные РЗ не всегда предполагают наличие БА, и пациенты могут иметь эозинофильный ПРС в сочетании с непереносимостью НПВП.

Метаболизм арахидоновой кислоты и роль тучных клеток

Арахидоновая кислота (АК) входит в состав глицерофосфолипидов мембран. Под действием ассоциированной с мембраной фосфолипазы A2 эйкозатетраеновая кислота отщепляется от глицерофосфолипида и метаболизируется тремя основными путями: циклооксигеназным, липоксигеназным и цитохромным (монооксигеназным). Циклооксигеназа (ЦОГ) является ферментом, расщепляющим АК до простагландинов (ПГ) и тромбоксанов. Продуктами 5-липоксигеназного (5-ЛОГ) пути превращения АК являются цистеиниловые лейкотриены, такие как LTC₄, LTD₄, LTE₄. Они являются мощными провоспалительными

медиаторами и могут способствовать миграции эозинофилов в дыхательные пути, вызывать бронхоконстрикцию, секрецию слизи и отек слизистой оболочки дыхательных путей [12]. Другие продукты липоксигеназного превращения АК известны как потенциальные хемотаксические агенты и секретолитики (рис. 1).

нии сопровождается дисбалансом в продукции ПГ разными типами клеток. В развитии бронхоспазма важную роль может играть гиперпродукция бронхоконстрикторного ПГD₂ тучными клетками. У пациентов с НПВП-индуцированными РЗ повышен его исходный уровень, однако ингибирование ЦОГ не сопровождается уменьшением его продукции,

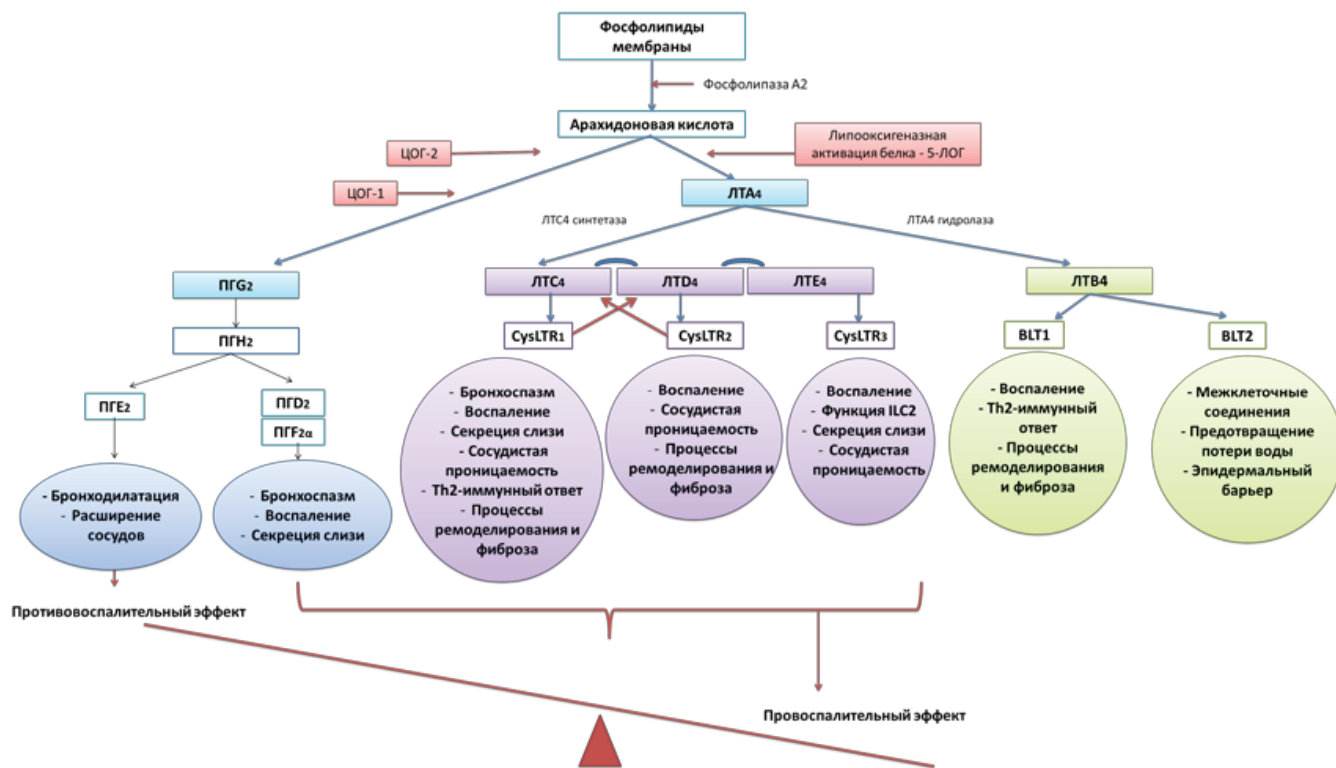


Рис. 1. Метаболизм арахидоновой кислоты при НПВП-индуцированных РЗ. 5-ЛОГ – 5-липоксигеназа; BLT1, BLT2 – рецепторы к лейкотриену B4; LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄ – лейкотриены; CysLTR₁, CysLTR₂, CysLTR₃ – рецепторы к лейкотриенам; PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, PGN₂ – простагландины; ЦОГ-1 – циклооксигеназа 1; ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2

Синтез циклооксигеназных изоферментов кодируется различными генами, они отличаются между собой по молекулярной структуре и обладают различной, хотя и частично перекрещивающейся биологической активностью. ЦОГ-1 – это конституциональная, или физиологическая, форма, контролирующая образование гомеостатических ПГ, обладающих цитопротекторным эффектом в отношении слизистой оболочки желудка и регулирующих почечный кровоток, а также тромбоксана A₂, влияющего на агрегацию тромбоцитов. ЦОГ-1 ингибируется неселективными НПВП [13]. ЦОГ-2 – это патологическая, или индуцированная, форма, образующаяся только в очагах воспаления, ответственная за синтез провоспалительных ПГ, ингибируется селективными НПВП. ЦОГ-3 локализуется преимущественно в клетках коры головного мозга, в отличие от первых двух изоформ не принимает участие в воспалении, блокируется парацетамолом, метамизолом и фенацетином (см. таблицу) [13].

Нарушение активности ЦОГ при ингибировании

более того, после аспириновой провокации его уровень возрастает [14]. При этом в отличие от тучных клеток, продолжающих продуцировать ПГD₂ из-за низкой чувствительности к ингибированию ЦОГ, у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ резко снижается синтез бронхорасширяющего ПGE₂. Его отсутствие или низкое содержание могут сопровождаться не только бронхоконстрикцией, но и активировать воспаление, усиливая локальную и системную продукцию лейкотриенов [13].

После приема аспирина/НПВП у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ концентрация ПГD₂, который является маркером активации тучных клеток, повышается в мокроте, моче и конденсате выдыхаемого воздуха [15–17]; в моче повышается уровень метаболитов ПГD₂ и концентрация LTE₄ [18, 19].

В то же время у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ отмечается снижение уровня ПGE₂ и снижение экспрессии простаноидного рецептора EP₂. ПGE₂ играет важную роль в расслаблении

Таблица. Классификация НПВП по их способности ингибировать ЦОГ

Группы	Лекарственные средства
Сильные ингибиторы ЦОГ-1, вызывающие бронхоспазм и перекрестные реакции (80–100%) у пациентов с гиперчувствительностью к НПВП. При высоких концентрациях ингибирует ЦОГ-2	Ацетилсалициловая кислота, атолетин гуацин, дифлунизал, диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, напроксен и его натриевая соль, пироксикам, фенпрофен, флурбипрофен, этодолак
Слабые ингибиторы ЦОГ-1, редко вызывающие бронхоспазм и перекрестные реакции (2–10%) у пациентов с гиперчувствительностью к НПВП. При высоких концентрациях слабо ингибирует ЦОГ-1 без ингибирования ЦОГ-2	Ацетоминофен (дозы ниже 1000 мг), холина салицилат, фенилбутазон
Ингибиторы ЦОГ-2 в низких дозах и ЦОГ-1 в высоких дозах. Хорошо переносятся пациентами с гиперчувствительностью (за исключением единичных зарегистрированных случаев)	Мелоксикам, нимесулид
Селективные ЦОГ-2 ингибиторы. Ингибируют ЦОГ-2 в прописываемых дозах, но не ингибируют ЦОГ-1	Целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб
Некоторые взаимозаменяющие НПВП, не ингибирующие ЦОГ	Гидроксихлорохин, дипиридамол

гладкомышечных клеток с помощью EP_2 , что позволяет нейтрализовать лейкотриен-опосредованную бронхоконстрикцию [20, 21]. Помимо этого ПГЕ₂ действует на CD4⁺ Т-хелперы, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), и стимулирует альвеолярные макрофаги с образованием противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10 (ИЛ-10). ПГЕ₂ также ограничивает миграцию эозинофилов посредством передачи сигналов EP_2 . Ось ПГЕ₂/ EP_2 подавляет дегрануляцию тучных клеток, что приводит к снижению уровня гистамина и триптазы. Наконец, и что наиболее важно, в отношении НПВП-индуцированных РЗ, ПГЕ₂ ингибирует функцию 5-ЛОГ, предотвращая синтез лейкотриенов. Это происходит посредством передачи сигнала ПГЕ₂/ EP_2 , увеличивающего концентрацию цАМФ в клетке-мишени, предотвращая локализацию 5-ЛОГ в ядерной оболочке, которая необходима для синтеза ЛТА₄. Таким образом, дефект передачи сигнала ПГЕ₂ через EP_2 из-за его ограниченной экспрессии находится в центре патогенеза НПВП-индуцированных РЗ [1, 18, 20–23].

Роль тромбоцитов в патогенезе НПВП-индуцированных РЗ

Тромбоциты играют важную роль в патогенезе аллергического воспаления, в том числе БА. Отмечается исходная активация тромбоцитов у пациентов с БА при НПВП-индуцированных РЗ в сравнении со здоровыми лицами [1]. Тромбоциты человека содержат только ЦОГ-1. Применение 100 мг аспирина приводит к ингибированию ЦОГ-1 в тромбоцитах, где рефрактерный период составляет от 3 до 7 дней после введения препарата (этот рефрактерный период специфичен для НПВП-индуцированных РЗ и почти соответствует продолжительности жизни тромбоцитов) [18, 23, 24]. В последующем активи-

рованные тромбоциты и молекулы адгезии, такие как Р-селектин, приводят к адгезии тромбоцитов и воспалительных гранулоцитов или эпителия дыхательных путей. Взаимодействие между ними приводит к перепроизводству цистеиниловых лейкотриенов и выраженному эозинофильному воспалению (рис. 2) [1].

Место ILC2 в процессах взаимодействия цистеиниловых лейкотриенов и простагландинов и развитии фиброза

Врожденные лимфоидные клетки (ILC) участвуют в регуляции органогенеза, гомеостаза тканей, регенерации и защитных функций организма [25]. В соответствии с факторами транскрипции, определяющими их дифференцировку, требованиями к активации и секретируемыми эффекторными цитокинами, ILC классифицируются на три различные группы: ILC1, включая цитолитические естественные киллерные (NK) клетки, ILC2 и ILC3. Врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2) являются одними из основных клеток врожденного иммунитета, участвующими в механизмах развития НПВП-индуцированных РЗ, и характеризуются продукцией цитокинов 2-го типа воспаления: интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-5 (ИЛ-5), интерлейкина-9 (ИЛ-9) и интерлейкина-13 (ИЛ-13) и амфирегулина, которые способствуют эозинофильному воспалению, образованию слизи, гиперреактивности и ремоделированию дыхательных путей (рис. 3) [26].

ИЛ-4 играет важнейшую роль в последующем формировании аллергического воспаления, поскольку стимулирует в В-клетках переключение продукции иммуноглобулинов на аллерген-специфический иммуноглобулин Е (acIgE). ИЛ-5 является важнейшим фактором формирования и поддержания эозинофильного воспаления,

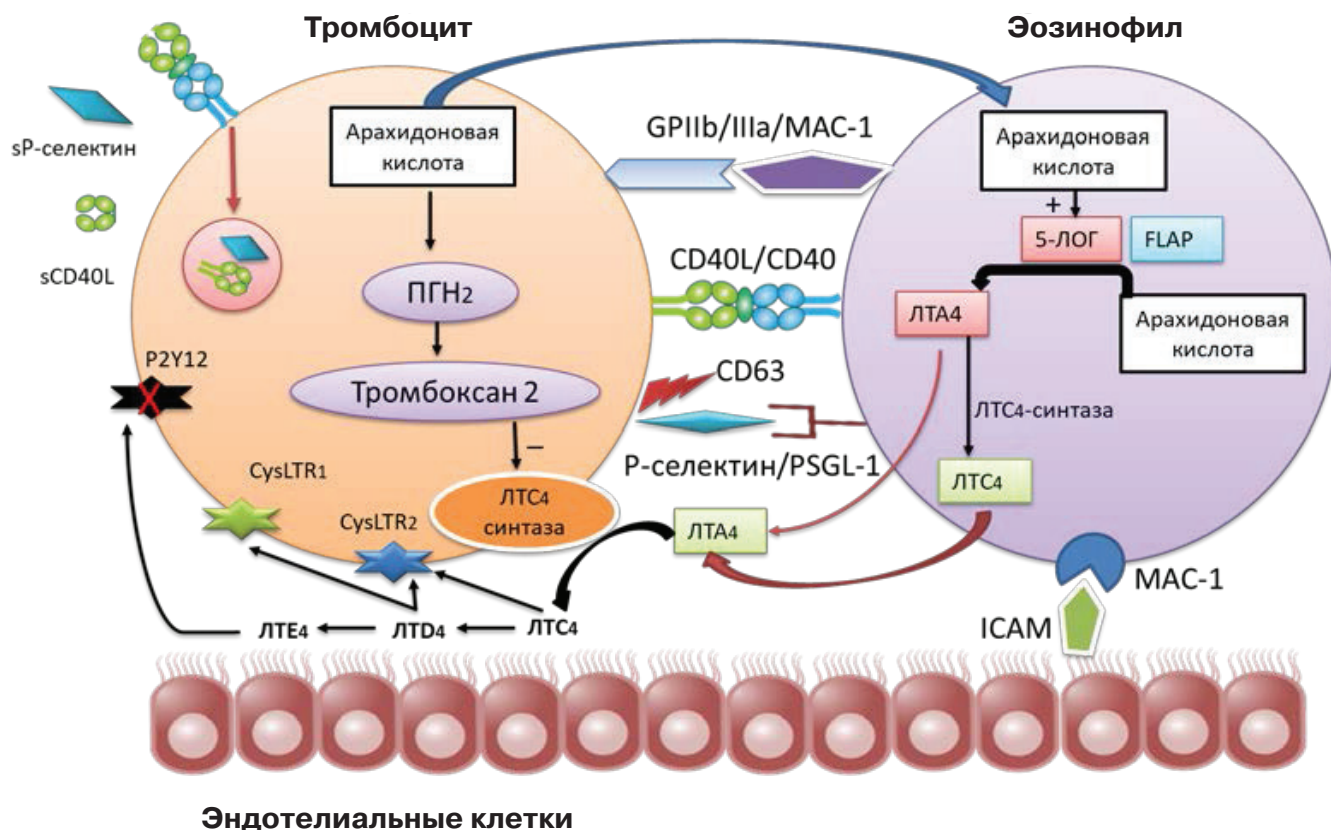


Рис. 2. Сигнальные каскады, вовлеченные во взаимоотношения между тромбоцитами и эозинофилами. Адаптировано по [1]. ПГ – простагландины; ЛТ – лейкотриены; 5-ЛОГ – 5-липооксигеназа; MAC-1 – макрофаг-1 антиген (мембранный белок, гетеродимерный интегрин); CysLTR₁, CysLTR₂ – рецепторы цистеиниловых лейкотриенов; P2Y₁₂ – хеморецептор для аденозиндифосфата, который относится к классу G₁ группы связанных с белком G пуринергических рецепторов; GPIIb/IIIa – интегринальный рецептор тромбоцитов; FLAP – 5-липооксигеназный активирующий белок

поскольку контролирует рекрутинг и созревание предшественников эозинофилов в костном мозге, инициирует миграцию эозинофилов в кровь, стимулирует созревание и формирование в них гранул с медиаторами воспаления, инфильтрацию эозинофилов в легких и перемещение в очаг воспаления, а также увеличивает их выживаемость в тканях. Все это приводит к быстрому и значительному увеличению пула ИЛ-5-зависимых эозинофилов в крови и тканях. Кроме того, в ряде исследований приводятся указания на непосредственное участие ИЛ-5 в индукции гиперреактивности бронхов [27].

ИЛ-9 – это фактор роста тучных клеток, который также стимулирует ИЛ-4-индуцированную продукцию антител в В-клетках. Кроме того, аутокринное действие ИЛ-9 способствует повышению выживаемости Т-хелперов 2-го типа (Th2) и стимулирует их к продукции цитокинов Т2-профиля, что приводит к усилению эозинофильного воспаления [28]. ИЛ-13 индуцирует переключение секреции иммуноглобулинов в В-клетках с IgM на IgE, способствует увеличению выживаемости тучных клеток, усилению ремоделирования стенок бронхов и повышению проницаемости бронхиального эпителия. ИЛ-13 также участвует в повышении тканевой представ-

ленности эозинофилов за счет лучшей их адгезии к эндотелию сосудов и пенетрации в ткани, не оказывая при этом значимого влияния на развитие системной эозинофилии в отличие от ИЛ-5 [29]. ИЛ-13 способен активировать макрофаги в профибротический фенотип, а также индуцировать осаждение коллагена из фибробластов [29, 30].

Амфирегулин (AREG) – лиганд рецептора эпидермального фактора роста, участвует в восстановлении эпителия дыхательных путей после повреждения. В некоторых исследованиях была показана ключевая роль амфирегулина в увеличении количества и активации фибробластов при легочном фиброзе [31].

У лиц с дезадаптацией иммунного ответа в дыхательных путях в ответ на повреждающее воздействие различных триггерных факторов (поллютанты, в том числе табачный дым, промышленные загрязнители воздуха, некоторые вирусы) из респираторного эпителия высвобождаются так называемые алармины: тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), интерлейкин-25 (ИЛ-25) и интерлейкин-33 (ИЛ-33), которые связываются с рецепторами ILC2 и активируют их [29, 30, 32–34]. В свою очередь цистеиниловые лейкотри-

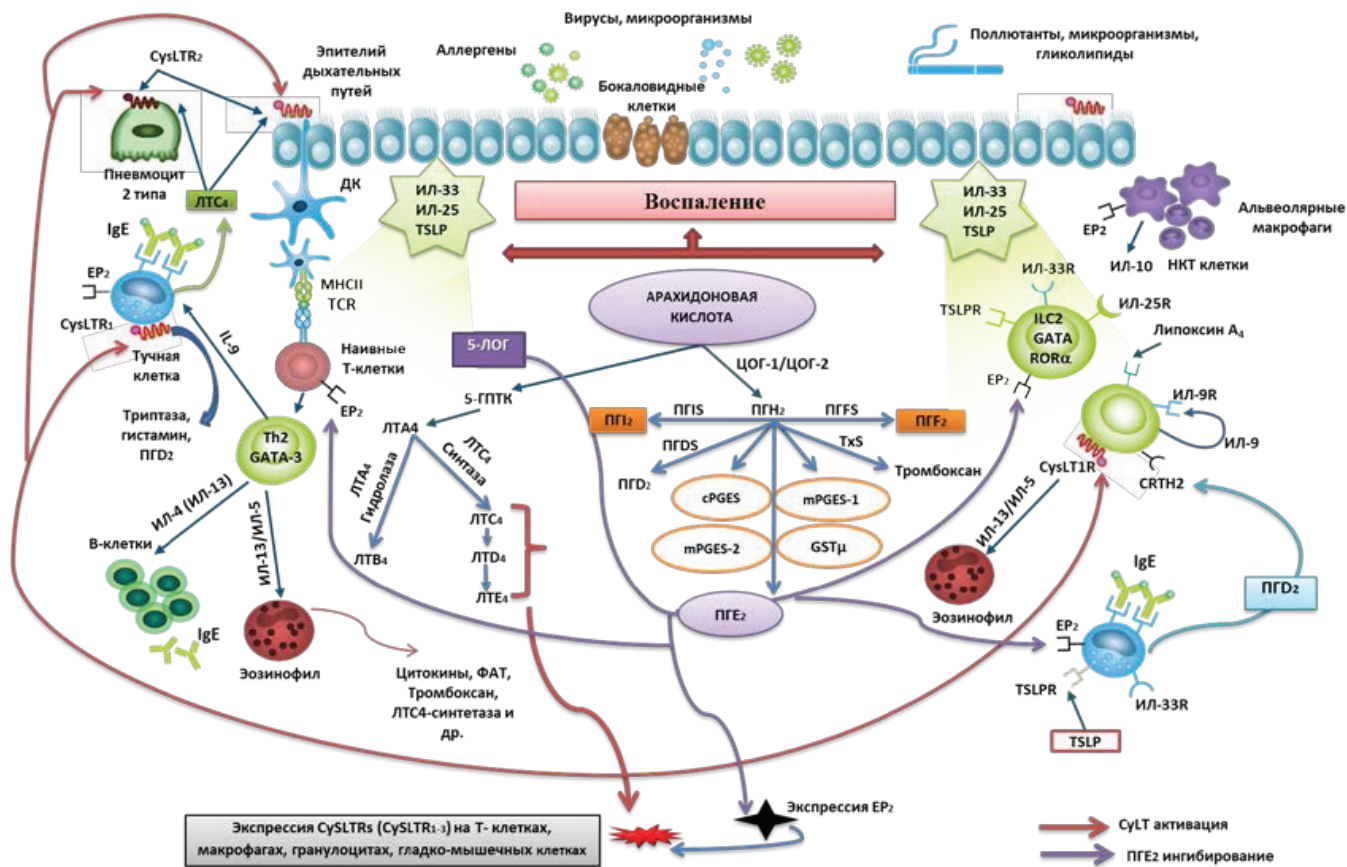


Рис. 3. Возможные механизмы патогенеза НПВП-индуцированных РЗ. IgE – иммуноглобулин E; ДК – дендритная клетка; ИЛ – интерлейкин; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; МНСII – главный комплекс гистосовместимости II; PGD₂ – простагландин D₂; PGE₂ – простагландин E₂; GATA – эритроидный фактор транскрипции; RORα – ретиноид-связанный орфанный рецептор альфа; TCR – Т-клеточный рецептор; Th₂ – Т-хелпер 2-го типа; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; CysLTR – цистеинил-лейкотриеновые рецепторы; 5-ЛОГ – 5-липокигеназа; ЛТА4, ЛТВ4, LTC4, LTD4, LTE4 – лейкотриены; PGE₂, PGF_{2α}, PGG₂, PGH₂ – простагландины

ены и, возможно, PGD₂ индуцируют быструю кальций-опосредованную активацию ядерного фактора активации Т-клеток (NFAT), и как результат – активацию ILC2. В противоположность этому такие липидные медиаторы, как PGE₂, липоксин A4 (LXA4), PGI₂ и марезин-1, подавляют функцию ILC2 через ключевой транскрипционный фактор GATA3 и CD25. Эти ингибирующие липиды могут продуцироваться различными клетками, включая эпителициты и макрофаги. В качестве дополнительных негативных регуляторов функции ILC2 выступают и интерфероны типа I, II, интерлейкин-27 (ИЛ-27), глюкокортикостероиды, мужские половые гормоны и некоторые метаболиты [35].

В исследовании, проведенном *in vitro*, показано, что LTD4 индуцирует быструю активацию ILC2, приводящую к продукции большого количества ИЛ-5 и ИЛ-13 в пределах 6 ч после стимуляции. В индукции ILC2, сопровождающейся высокой продукцией ИЛ-4, участвуют именно LTD4, а не ИЛ-33, при этом LTD4 управляет и секрецией ИЛ-5 ILC2. В свою очередь цистеиниловые лейкотриены приводят к продукции ИЛ-33, TSLP эпителием ды-

хательных путей и пневмоцитами 2-го типа [36, 37].

Недавние исследования показали, что существуют воспалительные ILC2 (inflammatory ILC2, iILC2) и натуральные ILC2 (natural ILC2, nILC2), которые регулируются ИЛ-25 и ИЛ-33 соответственно [17]. Функционирование ILC2, их развитие и способность продуцировать цитокины регулируются транскрипционными факторами RORα и GATA-3. Потенциальные возможности ILC2 в сохранении метаболического гомеостаза и регенерации тканей [1, 23] в случае дезадаптации иммунного ответа (что наблюдается у пациентов с БА) приводят к индукции и поддержанию Т2-воспаления и фиброзу дыхательных путей.

Таким образом, фиброзный процесс в дыхательных путях в первую очередь основывается на оси взаимодействия между эпителиальными цитокинами, ILC2 и макрофагами (рис. 4). ILC1 демонстрируют антифибротическую функцию, а ILC3 обладают двойственной функцией в зависимости от микроокружения, так как ИЛ-22, продуцируемый клетками ILC3 и Th17, обладает регенеративной функцией и отвечает за восстановление тканей и целостность эпителия. Однако при хроническом воспалении

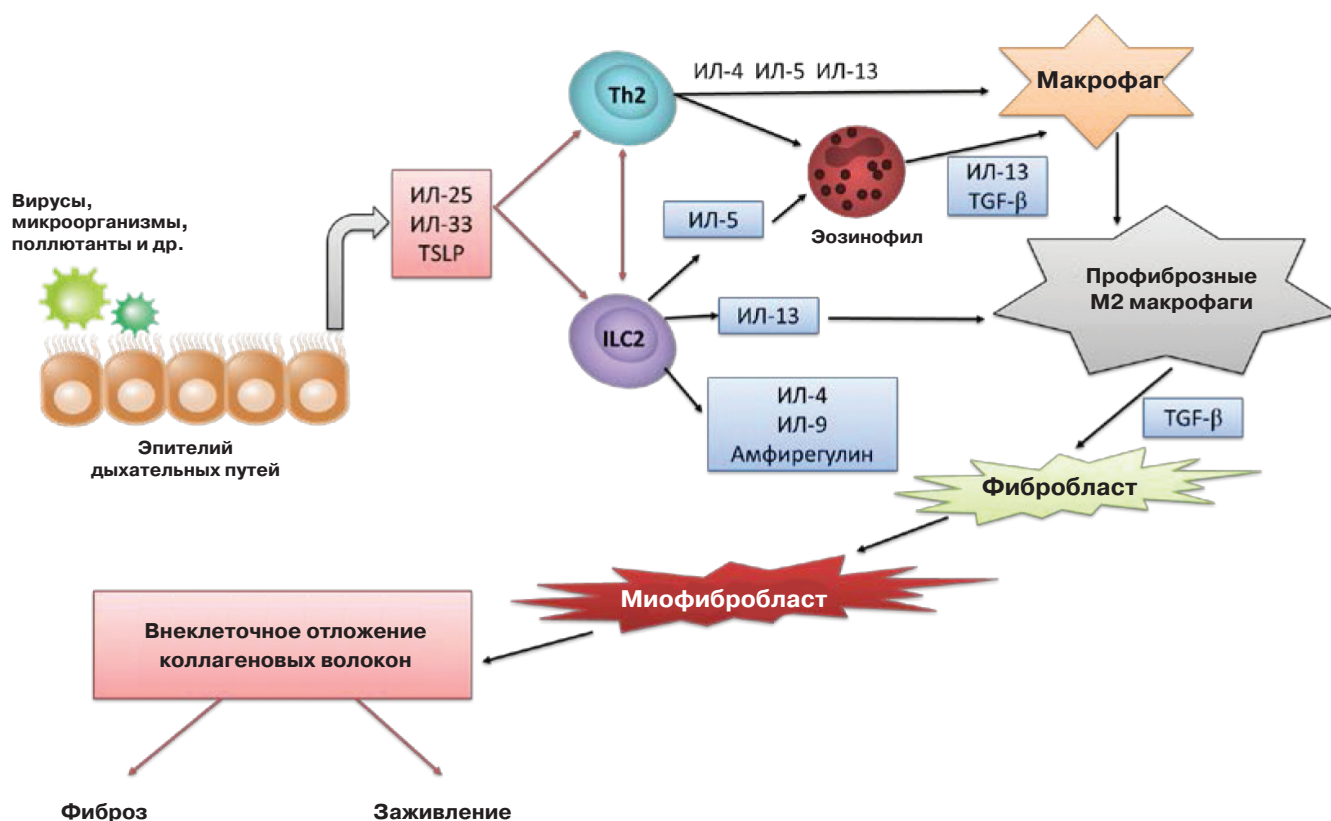


Рис. 4. Центральная роль ILC2 в фиброзном процессе. TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; TGF-β – трансформирующий фактор роста-β; Th2 – Т-хелпер 2-го типа; ИЛ – интерлейкин; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-го типа

избыточная продукция ИЛ-22 способствует образованию пролиферативных и антиапоптотических сигналов, которые могут привести к трансформации клеток и развитию опухоли [38, 39].

Клинические особенности НПВП-индуцированных РЗ

БА у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ характеризуется эозинофильным воспалением и в большинстве случаев – тяжелым течением, торпидным к стандартной терапии, с частыми обострениями и необходимостью стационарного лечения [40–43]. В исследовании ENFUMOS гиперчувствительность к аспирину в анамнезе указывалась как независимый фактор риска развития тяжелой БА [44, 45]. В исследовании, в котором были проанализированы причины обострений астмы с фатальным исходом, 11 из 220 случаев (5%) были опосредованы приемом НПВП (после аспирина – 4, диклофенака – 2, декскетопрофена – 2, напроксена – 2, кеторолака – 1). Ни один из этих случаев не являлся анафилактическим шоком, а был обусловлен выраженным бронхоспазмом [46].

ПРС у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ характеризуется эозинофильным типом воспаления, ассоциированным с высокой эозинофилией периферической крови, тотальным поражением околоносовых пазух, иногда с прорастанием полипов в

орбиты и деформацией наружного носа, рецидивирующим течением и необходимостью многократных повторных оперативных вмешательств [47–52]. Снижение обоняния вплоть до полной anosмии у пациентов с этим фенотипом ПРС (НПВП-индуцированные РЗ) достигает 73% случаев и в совокупности с другими клиническими проявлениями влияет на эмоциональный фон и память и приводит к значительному снижению качества жизни, нарушению сна, появлению тревожности, различных фобий и депрессивных состояний [53, 54].

Непереносимость аспирина и других НПВП является отдельной проблемой, резко снижающей выбор препаратов, которые можно использовать у данной группы пациентов в качестве обезболивающих и жаропонижающих. Случайное применение этих препаратов может приводить к фатальным последствиям.

У пациентов с НПВП-индуцированными РЗ гиперчувствительность к аспирину/НПВП может предшествовать дебюту БА и ПРС на 1–5 лет [55]. Большинство пациентов отмечают появление симптомов через 30–180 мин после приема аспирина/НПВП в виде заложенности носа и/или насморка, чихания, кашля, затруднения дыхания и/или кожных проявлений (покраснение лица, крапивница, ангиоотеки), реже – желудочно-кишечные расстройства [56]. Минимальная доза, провоци-

рующая реакцию (пороговая доза), колеблется от 10 до 300 мг, при этом у большинства пациентов доза аспирина 60 мг уже приводит к появлению симптомов [57]. Отсутствие в анамнезе реакций со стороны дыхательных путей после приема НПВП у пациентов с БА и ПРС не исключает наличие гиперчувствительности к данным препаратам.

ЕААСI для диагностики гиперчувствительности к НПВП у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ рекомендует проводить различные провокационные тесты (оральный, ингаляционный, интраназальный) при соблюдении определенных условий (специализированная клиника, квалифицированный и опытный персонал, контролируемое течение БА) (рис. 5) [58]. В России данные тесты не сертифицированы и не могут быть использованы в рутинной клинической практике. Разрабатываются тесты *in vitro* (например, тест дегрануляции базофилов, тест, определяющий чувствительность к аспирину (ASPI-Test)).

Рекомендации по ведению пациентов с НПВП-индуцированными РЗ в отношении гиперчувствительности к НПВП

Необходимо учитывать, что вероятность перекрестной реактивности между НПВП напрямую связана с их способностью ингибировать ЦОГ-1 (см. таблицу). Пациент должен избегать не только НПВП, который был ответственен за развитие симптомов, но также и всех остальных препаратов, являющихся сильными ингибиторами ЦОГ-1 (высокая сила рекомендаций) [58, 59]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, эторикоксиб) хорошо переносятся большинством пациентов с НПВП-индуцированными РЗ. НПВП со слабой ингибирующей активностью по отношению к ЦОГ-1 (например, парацетамол <1000 мг) и ингибиторы ЦОГ-2 в фармакологических дозах (нимесулид, мелоксикам) редко вызывают реакции. Перед назначением других НПВП необходимо

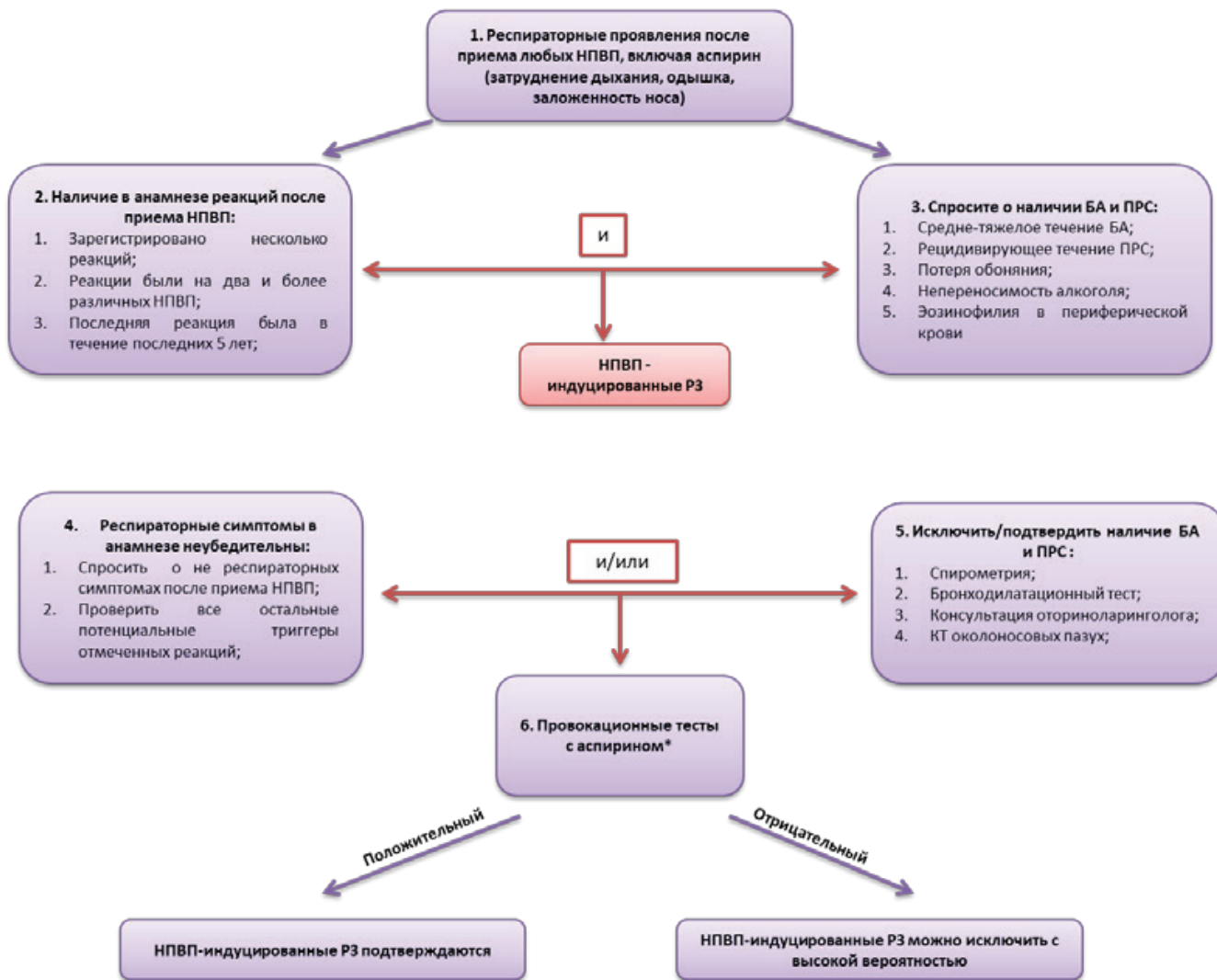


Рис. 5. Алгоритм диагностики НПВП-индуцированных РЗ. * – провокационные тесты с аспирином не сертифицированы на территории России

провести провокационные тесты для установления их переносимости. Низкосалицилатная диета у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ значительно улучшает сино-назальные симптомы, качество жизни, что также подтверждается данными эндоскопического осмотра. При этом был отмечен контроль БА, но на сегодняшний день для подтверждения эффективности такой диеты требуются дополнительные исследования. Пациентам, страдающим НПВП-индуцированными РЗ, следует рекомендовать избегать приема алкоголя. Этим пациентам также необходимо предоставлять письменную информацию, включая перечень потенциально перекрестно-реактивных и альтернативных им безопасных лекарственных препаратов, который они должны иметь при себе и информировать всех врачей о наличии лекарственной гиперчувствительности [58, 59].

Рекомендации по ведению пациентов с НПВП-индуцированными РЗ в отношении БА

В основе выбора терапии лежит ступенчатый подход в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по бронхиальной астме [60], где ведущую роль играет комбинированная терапия ингаляционными ГКС (ИГКС) в сочетании с длительно действующими агонистами β_2 -адренорецепторов (ДДБА). Учитывая высокую активность 5-ЛОГ пути метаболизма АК и гиперпродукцию цистеиниловых лейкотриенов у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ, следует рассмотреть добавление антилейкотриеновых препаратов (АЛП) – монтелукаста [58, 61, 62]. Для пациентов с более тяжелым течением следует применять системные ГКС. Тяжелая БА, которая для сохранения контроля требует терапии, соответствующей ступеням 4–5 терапии по GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention Initiative of Asthma) или остается неконтролируемой, несмотря на это лечение (ступень 5): средние или высокие дозы ИГКС совместно с ДДБА и АЛП, и/или тиотропия бромидом, и/или системными ГКС $\geq 50\%$ времени за предшествующие 12 мес, является поводом для рассмотрения назначения иммунобиологической терапии [60]. Можно предположить, что более раннее назначение таргетной терапии (пациентам со средней степенью тяжести БА) может предотвратить переход в тяжелую форму заболевания и снизить риски развития осложнений. Учитывая высокую стоимость моноклональных антител, в настоящее время показанием для их назначения является неконтролируемая тяжелая БА, причем назначение таргетной терапии на этой ступени считается более предпочтительным, чем назначение системных (оральных) ГКС на постоянной основе.

Рекомендации по ведению пациентов с НПВП-индуцированными РЗ в отношении ПРС

Согласно текущим федеральным и международным рекомендациям, медикаментозное лечение ПРС включает интраназальные ГКС, при этом доза регулируется в соответствии с тяжестью симптомов [58, 63, 64]. Для контроля течения ПРС и повышения качества жизни могут потребоваться короткие курсы системных ГКС (2–3 нед). Пациентам с ПРС рекомендовано проведение «назального душа» (ирригационная терапия с использованием солевых растворов) с целью облегчения назальных симптомов, удаления избытка отделяемого, препятствующего эффективному контакту интраназальных ГКС со слизистой оболочкой носа и профилактики развития побочных эффектов (сухость слизистой оболочки, носовые кровотечения). Пациентам с тяжелым или неконтролируемым течением ПРС, у кого интраназальные и системные ГКС оказались неэффективными (картина, наблюдаемая у значительной доли пациентов с НПВП-индуцированными РЗ), показана функциональная эндоскопическая полипотомия и полисинусотомия) [58, 65, 66]. ПРС у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ отличается агрессивным течением, менее эффективно отвечает на хирургические вмешательства, высок риск повторных полипотомий и офтальмологических осложнений. Количество полипотомий более 4 раз за весь период наблюдения свидетельствует о неэффективности данного вида лечения. Появление моноклональных антител, использованием которых можно контролировать аллергическое и эозинофильное воспаление, открыло новые перспективы в терапии ПРС. Большинство иммунобиологических препаратов были изначально изучены и разработаны для лечения БА, но в последующем был замечен эффект и по отношению к другим заболеваниям, таким как аллергический ринит и ПРС, так как заболевания верхних и нижних дыхательных путей характеризуются сходными патофизиологическими механизмами.

Ограниченность исследований, оценивающих комплексное воздействие на все симптомы НПВП-индуцированных РЗ, не позволяет проводить сравнительный анализ эффективности различных иммунобиологических препаратов. С учетом эозинофильного типа воспаления ПРС у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ наиболее перспективным представляется применение моноклональных антител, оказывающих влияние на эозинофильное воспаление (меполизумаб, дупилумаб).

Аспириновая десенситизация

Аспириновая десенситизация приводит к снижению ответа или подавлению (ареактивности) провоспалительных клеток в ответ на быстрое на-

ращивание дозы ацетилсалициловой кислоты, что по своему механизму напоминает аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ). Но в отличие от АСИТ основным свойством аспириновой десенситизации является не формирование иммунологической толерантности, а снижение реактивности тучных клеток, базофилов и эозинофилов. Данные эффекты наблюдаются только в период введения поддерживающей дозы аспирина и в течение непродолжительного времени (несколько дней) после прекращения его приема. Аспириновая десенситизация не допускает перерывов в лечении, так как опасно принимать высокую поддерживающую дозу после перерыва, а если он был вынужденным, то требуется повторная процедура наращивания дозы. Здесь мы сталкиваемся с несколькими проблемами – безопасность на вводимом периоде (наращивание дозы) и дальнейшее ведение пациентов на поддерживающем этапе, так как приверженность пациентов к терапии может быть не столь высокой. Эффективность аспириновой десенситизации в отношении симптомов БА и ПРС у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ подтверждена во многих исследованиях, однако долгосрочные исследования не продемонстрировали протективного эффекта в отношении рецидива ПРС [58, 67, 68]. Аспириновую десенситизацию проводят в специализированной клинике с наличием реанимационного отделения и квалифицированного и опытного в отношении проведения аспириновой десенситизации персонала. Метод сопряжен с развитием тяжелых побочных эффектов, таких как желудочно-кишечные кровотечения, бронхоспазм, анафилактический шок, а эффект не сохраняется после прекращения терапии. Все вышеизложенное ограничивает проведение подобного лечения, в связи с чем метод не имеет широкого распространения в рутинной практике.

Иммунобиологическая терапия

В первую очередь биологические препараты были разработаны и изучены для лечения тяжелой БА, оценка их влияния на ПРС стала проводиться намного позже и продолжается в настоящее время в текущих клинических исследованиях. На сегодняшний день официальным показанием для назначения моноклональных антител является тяжелое течение БА, и только для дупилумаба в США и Европе одобрено его применение при изолированном ПРС (пока это показание не внесено в инструкцию по применению дупилумаба в России).

К сожалению, в большинстве исследований при оценке эффективности моноклональных антител в отношении ПРС не учитывали выделение различных фенотипов. Даже в сочетании с БА ПРС не всегда является НПВП-индуцированным РЗ. Можно выделить несколько фенотипов ПРС (в сочетании с

атопией, в сочетании с непереносимостью НПВП, бактериальный, одонтогенный и др.), которые отличаются клинической картиной, патогенезом и соответственно могут по-разному отвечать на таргетную терапию. Наиболее корректным было бы исследование, в которое были бы включены только пациенты с НПВП-индуцированными РЗ, или проведение анализа эффективности в данной подгруппе с комплексной оценкой воздействия на все симптомы НПВП-индуцированных РЗ. С учетом эозинофильного типа воспаления ПРС у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ наиболее перспективным представляется применение моноклональных антител, оказывающих влияние на ИЛ-5, ИЛ-4 и ИЛ-13, которые активно участвуют в регуляции, дифференцировке и пролиферации эозинофилов и развитии фиброза.

В терапии тяжелой бронхиальной астмы, не контролируемой стандартной терапией, применяют моноклональные антитела, взаимодействующие с ключевыми патогенетическими факторами, отвечающими за развитие воспалительного ответа при БА, – антитела, связывающие иммуноглобулин Е (анти-IgE – омализумаб), антагонисты интерлейкина-5 (анти-ИЛ-5 – меполизумаб, реслизумаб) и его рецептора (анти-ИЛ-5R α – бенрализумаб), а также антитела, избирательно связывающиеся с рецептором интерлейкинов-4 и -13 (анти-ИЛ-4/13R α – дупилумаб).

Омализумаб стал первым лекарственным средством в классе биологических препаратов для лечения неконтролируемой тяжелой БА, клинически ассоциированной с аллергией. Омализумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG1-каппа антитела, которые связываются с Fc-регионом IgE и нейтрализуют его. Комплексы омализумаб-IgE не способны связываться с клеточным мембранным рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов и активировать его, что препятствует распознаванию аллергена этими эффекторными клетками [69]. В клинических исследованиях омализумаб продемонстрировал значимое снижение числа обострений, снижение дозы ИГКС и потребности в симптоматической терапии атопической тяжелой БА у взрослых [70, 71] и детей [72, 73]. В результате терапии омализумабом отмечалось улучшение контроля астмы и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁), а также уменьшение частоты госпитализаций по поводу астмы [69–73].

В исследовании, включавшем 21 пациента со случаями обострения БА после приема НПВП в анамнезе, 12-месячная терапия омализумабом способствовала снижению частоты осложнений и улучшению показателей функции внешнего дыхания, что также сопровождалось значительным снижением уровней ЛТЕ₄ и ПГD₂M в моче [74].

Эффективность омализумаба при ПРС была зарегистрирована у 68-летнего пациента, имеющего в анамнезе аллергическую БА и лекарственную непереносимость аспирина, а также пять полисинуситов. Пациент получал инъекции омализумаба раз в две недели, и было отмечено, что препарат приводит к значительному уменьшению сино-назальных симптомов, подтверждаемых данными КТ околоносовых пазух. В дальнейшем свои данные представили Tajiri и соавт., где пациенты с аллергической БА в сочетании с ПРС получали омализумаб, что приводило к значительному улучшению течения как БА, так и ПРС [75]. В 2013 г. Gevaert и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у 24 пациентов с ПРС, которые также имели БА. В группе пациентов, получавшей омализумаб, наблюдалось значительное уменьшение размеров полипов, что было подтверждено данными эндоскопического исследования и КТ околоносовых пазух с использованием системы оценки Лунда–Маккей. Омализумаб способствовал уменьшению заложенности носа, передней ринореи, одышки, а также было отмечено возвращение обоняния, что в свою очередь сказывалось на показателях качества жизни, независимо от наличия аллергии [76]. Все исследования проводились у пациентов с наличием атопии, что не всегда отмечается у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ, а также возникают сомнения относительно эффективности омализумаба при ПРС без БА, что требует проведения дальнейших исследований.

Меполизумаб стал первым анти-ИЛ-5 биологическим препаратом; за более чем 15-летний период клинических исследований и 5-летний период применения в рутинной клинической практике накоплен колоссальный опыт, демонстрирующий высокую эффективность и безопасность меполизумаба в терапии эозинофильной тяжелой БА. Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1-каппа), направленное против ИЛ-5 с высоким сродством и специфичностью. Меполизумаб подавляет биоактивность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ-5 с α -цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Препарат был изучен в 21 клиническом исследовании с участием более 3000 пациентов по ряду показаний, связанных с активностью эозинофилов [77–86]. В 2009 году Nair и соавт. опубликовали данные небольшого ДСПК исследования, в котором приняли участие 20 пациентов с эозинофильной тяжелой БА, получающих системные ГКС, и в качестве дополнительного лечения был назначен меполизумаб [77]. Было показано, что уже после первой инъекции меполизумаба исходно

повышенное количество эозинофилов в мокроте и периферической крови снижалось до нормальных значений. На фоне терапии было отмечено сокращение числа обострений и улучшение показателей ОФВ₁. В группе получавших меполизумаб удалось уменьшить использование преднизолона на 83,8% (в сравнении с группой плацебо 47,7%; $p=0,04$) [77].

В дальнейшем, основываясь на данных проведенных исследований, Gevaert и соавт. [86] решили определить эффективность меполизумаба при тяжелой форме ПРС и провели рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое были включены 30 пациентов с ПРС. В результате было показано, что меполизумаб в дозе 750 мг каждые 4 нед оказывал выраженный положительный эффект на течение ПРС в уменьшении размеров полипов и сокращении повторных оперативных вмешательств. На сегодняшний день в нескольких протоколах продолжают изучать влияние меполизумаба на ПРС у пациентов с тяжелой эозинофильной БА, в том числе у пациентов с непереносимостью НПВП, что позволит в дальнейшем провести анализ в подгруппе НПВП-индуцированных РЗ.

Реслизумаб — гуманизированное моноклональное антитело (IgG4-каппа), высокоаффинное к ИЛ-5, непосредственно связывает циркулирующий и тканевый ИЛ-5, что препятствует его взаимодействию со специфическим рецептором на поверхности эозинофилов, инициируя быстрое возвращение уровня ИЛ-5-зависимых эозинофилов к физиологической норме, тем самым нарушая процесс, лежащий в основе патофизиологии бронхиального воспаления при БА. Безопасность и эффективность реслизумаба при тяжелой эозинофильной БА (≥ 400 кл/мкл) оценивались в ходе четырех рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью от 16 до 52 нед, с участием 978 пациентов возрастом от 12 лет и старше [87–90]. Было зафиксировано раннее и стабильное снижение уровня эозинофилов крови (на 92%), а также эозинофилов мокроты (на 95,4%), частоты клинических обострений (до 59%) и тяжелых обострений, требующих применения системных ГКС (на 57%). Уже на 4-й неделе после начала применения реслизумаба было зафиксировано долгосрочное улучшение функции легких. Кроме того, увеличилось время до первого обострения БА, уменьшилась выраженность симптомов заболевания, что повлияло на улучшение качества жизни больных в целом [87–90]. К сожалению, отдельных исследований, посвященных изучению эффективности реслизумаба у пациентов с ПРС, не проводилось.

Бенрализумаб представляет собой гуманизированное, афукозилированное, моноклональное антитело (IgG1-каппа); обладая высоким сродством и специфичностью, связывается с α -субъединицей

рецептора к человеческому ИЛ-5 (ИЛ-5R α). Рецептор к ИЛ-5 находится на поверхности эозинофилов и базофилов. Отсутствие фукозы в Fc-домене бенрализумаба облегчает процесс связывания с Fc γ RIII-рецепторами на поверхности иммунных эффекторных клеток, таких как ILC1 (NK), что приводит к апоптозу эозинофилов и базофилов посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Эффективность бенрализумаба в лечении тяжелой эозинофильной БА была продемонстрирована в нескольких исследованиях III фазы. У пациентов с исходным уровнем эозинофилов в крови ≥ 300 /мкл, участвовавших в исследованиях SIROCCO и CALIMA (популяция основного анализа) и использовавших высокие дозы ингаляционных ГКС, при введении бенрализумаба в дозе 30 мг один раз в 8 нед наблюдалось статистически значимое существенное снижение частоты обострений БА за год по сравнению с плацебо (в SIROCCO снижение на 51%; $p < 0,001$, в CALIMA снижение на 28%; $p \leq 0,019$). Кроме того, терапия бенрализумабом также способствовала улучшению функции легких и уменьшению проявлений БА [91, 92]. К сожалению, отдельных исследований, посвященных изучению эффективности бенрализумаба у пациентов с ПРС, не проводилось.

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), которое блокирует передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 путем специфического связывания с ИЛ-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, что приводит к снижению концентрации многих маркеров воспаления 2-го типа и предотвращает последующие действия этих цитокинов и хемокинов, в том числе гиперплазию бокаловидных клеток, гиперреактивность гладкомышечных клеток дыхательных путей и эозинофильное воспаление в легких. В исследовании эффективности и безопасности дупилумаба приняли участие 1902 пациента со среднетяжелой и тяжелой БА, независимо от исходного уровня эозинофилов крови, FeNO и общего IgE, преимущественно с положительным atopическим статусом (более 80% пациентов) [93]. В целом в исследованиях прослеживается отчетливая связь между активностью двух, вероятно, ключевых для прогнозирования эффективности дупилумаба биомаркеров воспаления 2-го типа (уровень FeNO и число эозинофилов крови на начало лечения) и выраженностью влияния на ключевые характеристики заболевания. Так, в подгруппе с более высоким уровнем FeNO (≥ 50 ppb) продемонстрировано более выраженное снижение риска обострений (на 69–70% в сравнении с плацебо), аналогично, как и в подгруппе с более высоким исходным уровнем эозинофилов крови (≥ 300 /мкл), отмечено снижение риска обострений на 66–67% в сравнении с плацебо [93].

В 2019 г. Bachert и соавт. опубликовали данные двух многонациональных, многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследований – LIBERTY NP SINUS-24 и LIBERTY NP SINUS-52 [94], в которых оценивалась эффективность дупилумаба в качестве дополнительного лечения к стандартной терапии у взрослых пациентов с тяжелой формой ПРС. Почти все пациенты (97%) в SINUS-24 и SINUS-52 до включения в исследование получали системные ГКС и перенесли хирургические вмешательства в анамнезе. Согласно данным эндоскопического осмотра, на фоне терапии дупилумабом значительно уменьшились размеры полипов, что также положительным образом отразилось на сино-назальных симптомах (уменьшились заложенность носа и ринорея), сократило использование системных ГКС и долю пациентов, которым потребовалось проведение повторных полисинусотомий [94].

Заключение

Обследование, лечение и динамическое наблюдение пациентов с НПВП-индуцированными РЗ должно проводиться параллельно врачами нескольких специальностей: оториноларингологами, пульмонологами и аллергологами, что позволяет обеспечить оптимальный комплексный подход к терапии таких пациентов. Выбор того или иного метода лечения БА и ПРС должен соответствовать общепринятым рекомендациям, учитывая особенности патогенеза НПВП-индуцированных РЗ и преобладающий эозинофильный тип воспаления. Дальнейшие клинические исследования моноклональных антител с комплексной оценкой воздействия на все симптомы у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ позволят в будущем более обоснованно подходить к выбору иммунобиологического препарата. С учетом эозинофильного типа воспаления БА и ПРС у пациентов с НПВП-индуцированными РЗ наиболее перспективным представляется применение моноклональных антител, оказывающих влияние на ИЛ-5, ИЛ-4 и ИЛ-13, которые активно участвуют в регуляции, дифференцировке и пролиферации эозинофилов и развитии фиброза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwaru K, Mita H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): current understanding of AERD // *Allergol Int*. 2019. Vol. 68. P. 289–295. doi: 10.1016/j.alit.2019.05.001
2. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis // *Ann Intern Med*. 1968. Vol. 68. N 5. P. 975–983. doi: 10.7326/0003-4819-68-5-975
3. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients // *Br Med J*. 1975. Vol. 1. N 5949. P. 67–69. doi: 10.1136/bmj.1.5949.67
4. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic

- patients: a meta-analysis of the literature // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135. N 3. P. 676–681. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.020
5. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma // *Eur Respir J*. 2000. Vol. 16. P. 432–436. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003432.x
 6. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Allergy*. 2013. Vol. 68. N 3. P. 1219–1232. doi: 10.1111/all.12260
 7. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice // *BMJ*. 2004. Vol. 328. N 7437. P. 434. doi: 10.1136/bmj.328.7437.434
 8. Makowska JS, Burney P, Jarvis D, Keil T, Tomassen P, Bislimovska J. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA²LEN) // *Allergy*. 2016. Vol. 71. N 11. P. 1603–1611. doi: 10.1111/all.12941
 9. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. Prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patient // *Thorax*. 2002. Vol. 57. N 7. P. 569–574. doi: 10.1136/thorax.57.7.569
 10. Nabavi M, Esmailzadeh H, Arshi S. Aspirin hypersensitivity in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis: frequency and contributing factors // *Am J Rhinol Allergy*. 2014. Vol. 28. N 3. P. 239–243. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4034
 11. Tuttle KL, Schneider TR, Henrickson SE, Morris D, Abonia JP, Spergel JM. Aspirin-exacerbated respiratory disease: not always “adult-onset” // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4. P. 756–758. doi: 10.1016/j.jaip.2016.05.016
 12. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K. Aspirinintolerant asthma (AIA) assessment using the urinary biomarkers, leukotriene E₄ (LTE₄) and prostaglandin D₂ (PGD₂) metabolites // *Allergol Int*. 2012. Vol. 61. P. 393–403. doi: 2332/allergolint.11-RA-0403
 13. Celik G, Paşaoğlu G, Bavbek S, Abadoğlu O, Dursun B, Mungan D. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance // *J Asthma*. 2005. Vol. 42. P. 127–131. doi: 10.1081/jas-51326
 14. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D₂: a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135. P. 245–252. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.031
 15. Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Fukutomi Y, Akiyama K, Taniguchi M. Urinary tetranor-PGD₂ concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 129. P. 557e9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.019
 16. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Osame M, Akiyama K. A comparative study of eicosanoid concentrations in sputum and urine in patients with aspirinintolerant asthma // *Clin Exp Allergy*. 2002. Vol. 32. P. 1484e90. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01507.x
 17. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D₂ generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137. P. 1566e76. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.020
 18. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period // *J Allergy Clin Immunol*. 1982. Vol. 69. P. 11e9. doi: 10.1016/0091-6749(82)90081-1
 19. Sanak M, Gielicz A, Bochenek G, Kaszuba M, Nizankowska-Mogilnicka E, Szczeklik A. Targeted eicosanoid lipidomics of exhaled breath condensate provide a distinct pattern in the aspirin-intolerant asthma phenotype // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 127. P. 1141–1147. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1108
 20. Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, Ono E, Komase Y, Nakagawa T, et al. Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A₄ are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma // *Clin Exp Allergy*. 2011. Vol. 41. N 12. P. 1711–1718. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03839.x
 21. Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, Mullol J. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics // *Am J Respir Crit Care Med*. 1999. Vol. 162. P. 291–296. doi: 10.1164/ajrccm.160.1.9808048
 22. Cahill KN, Raby BA, Zhou X, Guo F, Thibault D, Baccarelli A, et al. Impaired E prostanoic acid expression and resistance to prostaglandin E₂ in nasal polyp fibroblasts from subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016. Vol. 54. P. 34–40. doi: 10.1165/rcmb.2014-0486OC
 23. Laidlaw TM, Kidder MS, Bhattacharyya N, Xing W, Shen S, Milne GL, et al. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes // *Blood*. 2012. Vol. 119. P. 3790e8. doi: 10.1182/blood-2011-10-384826
 24. Mitsui C, Kajiura K, Hayashi H, Ito J, Mita H, Ono E, et al. Platelet activation markers overexpressed specifically in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137. P. 400e11. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.041
 25. Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells // *Nature*. 2015. Vol. 517. P. 293–301. doi: 10.1038/nature14189
 26. Doherty TA, Broid DH. Lipid regulation of group 2 innate lymphoid cell function: Moving beyond epithelial cytokines // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141. P. 1587–1589. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.034
 27. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma // *Nat Immunol*. 2015. Vol. 16. N 1. P. 45–56. doi: 10.1038/ni.3049
 28. Locksley RM. Asthma and allergic inflammation // *Cell*. 2010. Vol. 140. N 6. P. 777–783. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.004
 29. Hams E, Bermingham ER, Fallon PG. Macrophage and innate lymphoid cell interplay in the genesis of fibrosis // *Front Immunol*. 2015. Vol. 6. P. 597. doi: 10.3389/fimmu.2015.00597
 30. Таширева Л.А., Завгородская К.О., Перельмутер В.М. Роль лимфоидных клеток врожденного иммунитета в течении опухолевой болезни // *Цитология*. 2016. Т. 58. № 12. С. 901-907.
 31. Liu T, De Los Santos FG, Ding L, Wu Z, Phan SH. Amphiregulin promotes fibroblast activation in pulmonary fibrosis // *FASEB J*. 2016. Vol. 30. N S1. P. 50.6–50.6. doi: 10.1096/fasebj.30.1_supplement.50.6
 32. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus // *Eur Respir J*. 2017. Vol. 49. N 5. P. 1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017
 33. Von Moltke J, O’Leary CE, Barrett NA, Kanaoka Y, Frank Austen K, Locksley RM. Leukotrienes provide an NFAT-dependent signal that synergizes with IL-33 to activate ILC2s // *J Exp Med*. 2017. Vol. 214. N 1. P. 27–37. doi: 10.1084/jem.20161274
 34. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells // *J Exp Med*. 2007. Vol. 204. P. 253–258. doi: 10.1084/jem.20062211
 35. Zhou W, Toki S, Zhang J, Goleniewska K, Newcomb DC, Cephus JY, et al. Prostaglandin I₂ signaling and inhibition of group 2 innate lymphoid cell responses // *Am J Respir Crit*

- Care Med.* 2016. Vol. 193. P. 31–42. doi: 10.1164/rccm.201410-1793OC
36. Kloze CS, Artis D. Innate lymphoid cells control signaling circuits to regulate tissue-specific immunity // *Cell Research*. 2020. Vol. 30. P. 475–491. doi: 10.1038/s41422-020-0323-8
 37. Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, Haneda T, Mizutani H, Yoshimoto T, et al. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. Vol. 110. P. 13921–13926. doi: 10.1073/pnas.1307321110
 38. Almeida I, Silva SV, Fonseca AR, Silva I, Vasconcelos C, Lima M. T and NK cell phenotypic abnormalities in systemic sclerosis: a cohort study and a comprehensive literature review // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015. Vol. 49. P. 347–369. doi: 10.1007/s12016-015-8505-8
 39. Melhem A, Muhanna N, Bishara A, Alvarez CE, Ilan Y, Bishara T, et al. Anti-fibrotic activity of NK cells in experimental liver injury through killing of activated HSC // *J Hepatol*. 2006. Vol. 45. P. 60–71. doi: 10.1016/j.jhep.2005.12.025
 40. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Peter JS, et al. Severe adult-onset asthma: a distinct phenotype // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132. P. 336–341. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.052
 41. Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes // *J Allergy Clin Immunol*. 2006. Vol. 118. P. 1033–1039. doi: 10.1016/j.jaci.2006.08.003
 42. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. Vol. 164. P. 744–748. doi: 10.1164/ajrccm.164.5.2011026
 43. Tran TN, Khatry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. Vol. 113. P. 19–24. doi: 10.1016/j.anai.2014.04.011
 44. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L; TENOR Study Group. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol. 116. P. 970–975. doi: 10.1016/j.jaci.2005.08.035
 45. Abraham B, Barreiro E, Anto JM, Bel EH. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma // *Eur Respir J*. 2003. Vol. 22. P. 470–477. doi: 10.1183/09031936.03.00261903
 46. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma // *Eur Respir J*. 2002. Vol. 19. N 5. P. 846–852. doi: 10.1183/09031936.02.00241502
 47. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA²LEN survey in Europe // *Allergy*. 2012. Vol. 67. P. 91–98. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x
 48. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management // *J Allergy Clin Immunol*. 2003. Vol. 111. P. 913–921. doi: 10.1067/mai.2003.1487
 49. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis // *J Allergy Clin Immunol*. 1995. Vol. 96. P. 537–544. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70298-9
 50. Toros SZ, Bolukbasi S, Naiboglu B, Er B, Akkaynak C, Noshari H, Egeli E. Comparative outcomes of endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and nasal polyps // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007. Vol. 264. P. 1003–1008. doi: 10.1007/s00405-007-0301-5
 51. Banerji A, Piccirillo JF, Thawley SE, Levitt RG, Schechtman KB, Kramper MA, et al. Chronic rhinosinusitis patients with polyps or polypoid mucosa have a greater burden of illness // *Am J Rhinol*. 2007. Vol. 21. P. 19–26. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2979
 52. Poetker DM, Mendolia-Loffredo S, Smith TL. Outcomes of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis associated with sinonasal polyposis // *Am J Rhinol*. 2007. Vol. 21. P. 84–88. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2978
 53. Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM, Chanal I, El Hasnaoui A. Nasal polyposis in France: impact on sleep and quality of life // *J Laryngol Otol*. 2005. Vol. 119. N 7. P. 543–549. doi: 10.1258/0022215054352108
 54. Chung JH, Lee YJ, Kang TW, Kim KR, Jang DP, In Kim Y, Cho SH. Altered quality of life and psychological health (SCL-90-R) in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015. Vol. 124. N 8. P. 663–670. doi: 10.1177/0003489415576181
 55. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 123. P. 406–410. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.048
 56. O'Sullivan S, Dahlen B, Dahlen SE, Kumlin M. Increased urinary excretion of the prostaglandin D₂ metabolite 9 alpha, 11 beta-prostaglandin F₂ after aspirin challenge support mast cell activation in aspirin-induced airway obstruction // *J Allergy Clin Immunol*. 1996. Vol. 98. P. 421–432. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70167-7
 57. Bavbek S, Celik G, Demirel YS, Misirligil Z. Risk factors associated with hospitalizations for asthma attacks in Turkey // *Allergy Asthma Proc*. 2003. Vol. 24. P. 437–442.
 58. Kowalski LM, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and Management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD) – a EAACI position paper // *Allergy*. 2019. Vol. 74. N 1. P. 28–39. doi: 10.1111/all.13599
 59. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(+) and GA²LEN/HANNA* // *Allergy*. 2011. Vol. 66. P. 818–829. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x
 60. Российское респираторное общество. Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов. Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы [интернет]. 2019. Дата обращения: 15.08.2020. Доступ по ссылке: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations.html
 61. Obase Y, Shimoda T, Tomari SY, Mitsuta K, Kawano T, Matsuse H, Kohno S. Effects of pranlukast on chemical mediators in induced sputum on provocation tests in atopic and aspirin-intolerant asthmatic patients // *Chest*. 2002. Vol. 121. P. 143–150. doi: 10.1378/chest.121.1.143
 62. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The effect of leukotriene-modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions // *Clin Exp Allergy*. 2002. Vol. 32. P. 1491–1496. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01501.x
 63. Soler ZM, Mace JC, Litvack JR, Smith TL. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity // *Am J Rhinol Allergy*. 2012. Vol. 26. P. 110–116. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3741

64. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128. N 4. P. 693–707. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.004
65. Khalmuratova R, Park JW, Shin HW. Immune cell responses and mucosal barrier disruptions in chronic rhinosinusitis // *Immune Netw*. 2017. Vol. 17. P. 60. doi: 10.4110/in.2017.17.1.60
66. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013. Vol. 33. P. 163–176. doi: 10.1016/j.iac.2012.11.002
67. Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Aspirin-sensitive asthma: tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges // *J Allergy Clin Immunol*. 1980. Vol. 66. P. 82–88. doi: 10.1016/0091-6749(80)90143-8
68. White AA, Stevenson DD. Aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013. Vol. 33. P. 211–222. doi: 10.1016/j.iac.2012.10.013
69. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 354. P. 2689–2695. doi: 10.1056/NEJMct055184
70. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2004. Vol. 170. N 6. P. 583–593. doi: 10.1164/rccm.200312-1651OC
71. Busse W, Corren J, Lanier BQ. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2001. Vol. 108. P. 184–190. doi: 10.1067/mai.2001.117880
72. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review // *Chest*. 2011. Vol. 139. P. 28–35. doi: 10.1378/chest.10-1194
73. Deschildre A, Marguet C, Salleron J. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey // *Eur Respir J*. 2013. Vol. 42. P. 1224–1233. doi: 10.1183/09031936.00149812
74. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRience registry: the ‘realworld’ effectiveness of omalizumab in allergic asthma // *Respir Med*. 2013. Vol. 107. P. 1141–1151. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.017
75. Tajiri T, Matsumoto H, Hiraumi H, Ikeda H, Morita K, Izuhara K, et al. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013. Vol. 110. N 5. P. 386–393. doi: 10.1016/j.anai.2013.01.024
76. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and non-allergic patients with nasal polyps and asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131. N 1. P. 110–116. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.047
77. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 360. P. 985–993. doi: 10.1056/NEJMoa0805435
78. Shrimanker R, Keene O, Hynes G, Wenzel S, Yancey S, Pavord ID. Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide, and their combination in severe asthma: a post hoc analysis // *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. Vol. 200. N 10. P. 1308–1312. doi: 10.1164/rccm.201903-0599LE
79. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371. P. 1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
80. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371. P. 1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291
81. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study // *Clin Ther*. 2016. Vol. 38. N 9. P. 2058–2070.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010
82. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX Study // *Clin Ther*. 2019. Vol. 41. N 10. P. 2041–2056. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.07.007
83. Albers FC, Licskai C, Chanez P, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma // *Respir Med*. 2019. Vol. 159. P. 105806. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105806
84. Albers FC, Papi A, Taillé C. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA // *Respir Res*. 2019. Vol. 20. N 1. P. 169. doi: 10.1186/s12931-019-1134-7
85. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Muñoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma // *Allergy*. 2019. Vol. 74. N 9. P. 1716–1726. doi: 10.1111/all.13850
86. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128. N 5. P. 989–995. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.056
87. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study // *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. Vol. 184. N 10. P. 1125–1132. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC
88. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P. 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. Vol. 3. N 5. P. 355–366. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
89. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts // *Chest*. 2016. Vol. 150. N 4. P. 799–810. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.018
90. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study // *Chest*. 2016. Vol. 150. N 4. P. 789–798. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.032
91. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. 2115–2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1
92. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, 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. Vol. 388. P. 2128–2141.

doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8

93. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378. P. 2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoal804092

94. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials // *Lancet*. 2019. P. 1–13. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1

REFERENCES

1. Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwarra K, Mita H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): current understanding of AERD. *Allergol Int*. 2019;68:289–295. doi: 10.1016/j.alit.2019.05.001
2. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1968;68(5):975–983. doi: 10.7326/0003-4819-68-5-975
3. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J*. 1975;1(5949):67–69. doi: 10.1136/bmj.1.5949.67
4. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):676–681. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.020
5. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J*. 2000;16:432–436. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.016003432.x
6. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(3):1219–1232. doi: 10.1111/all.12260
7. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004;328(7437):434. doi: 10.1136/bmj.328.7437.434
8. Makowska JS, Burney P, Jarvis D, Keil T, Tomassen P, Bislimovska J. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA³LEN). *Allergy*. 2016;71(11):1603–1611. doi: 10.1111/all.12941
9. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. Prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patient. *Thorax*. 2002;57(7):569–574. doi: 10.1136/thorax.57.7.569
10. Nabavi M, Esmailzadeh H, Arshi S. Aspirin hypersensitivity in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis: frequency and contributing factors. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(3):239–243. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4034
11. Tuttle KL, Schneider TR, Henrickson SE, Morris D, Aboonia JP, Spergel JM. Aspirin-exacerbated respiratory disease: not always “adult-onset”. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:756–758. doi: 10.1016/j.jaip.2016.05.016
12. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K. Aspirinintolerant asthma (AIA) assessment using the urinary biomarkers, leukotriene E4 (LTE4) and prostaglandin D₂ (PGD₂) metabolites. *Allergol Int*. 2012;61:393–403. doi: 2332/allergolint.11-RA-0403
13. Celik G, Paşaoğlu G, Bavbek S, Abadoğlu O, Dursun B, Mungan D. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance. *J Asthma*. 2005;42:127–131. doi: 10.1081/jas-51326
14. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D₂: a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:245–252. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.031
15. Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Fukutomi Y, Akiyama K, Taniguchi M. Urinary tetranor-PGD₂ concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:557e9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.019
16. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Osame M, Akiyama K. A comparative study of eicosanoid concentrations in sputum and urine in patients with aspirinintolerant asthma. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1484e90. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01507.x
17. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D₂ generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1566e76. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.020
18. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69:11e9. doi: 10.1016/0091-6749(82)90081-1
19. Sanak M, Gielicz A, Bochenek G, Kaszuba M, Nizankowska-Mogilnicka E, Szczeklik A. Targeted eicosanoid lipidomics of exhaled breath condensate provide a distinct pattern in the aspirin-intolerant asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:1141–1147. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1108
20. Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, Ono E, Komase Y, Nakagawa T, et al. Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A4 are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(12):1711–1718. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03839.x
21. Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, Mullol J. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;162:291–296. doi: 10.1164/ajrccm.160.1.9808048
22. Cahill KN, Raby BA, Zhou X, Guo F, Thibault D, Baccarelli A, et al. Impaired E prostanoic acid 2 expression and resistance to prostaglandin E2 in nasal polyp fibroblasts from subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54:34–40. doi: 10.1165/rccb.2014-0486OC
23. Laidlaw TM, Kidder MS, Bhattacharyya N, Xing W, Shen S, Milne GL, et al. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes. *Blood*. 2012;119:3790e8. doi: 10.1182/blood-2011-10-384826
24. Mitsui C, Kajiwarra K, Hayashi H, Ito J, Mita H, Ono E, et al. Platelet activation markers overexpressed specifically in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:400e11. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.041
25. Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature*. 2015;517:293–301. doi: 10.1038/nature14189
26. Doherty TA, Broid DH. Lipid regulation of group 2 innate lymphoid cell function: Moving beyond epithelial cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1587–1589. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.034
27. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015;16(1):45–56. doi: 10.1038/ni.3049

28. Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell*. 2010;140(6):777–783. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.004
29. Hams E, Birmingham ER, Fallon PG. Macrophage and innate lymphoid cell interplay in the genesis of fibrosis. *Front Immunol*. 2015;6:597. doi: 10.3389/fimmu.2015.00597
30. Tashireva LA, Zavorodskaya KO, Perelmutter VM. Role of innate lymphoid cells during cancer. *Cytology*. 2016;58(12):901–907 (In Russ.).
31. Liu T, De Los Santos FG, Ding L, Wu Z, Phan SH. Amphiregulin promotes fibroblast activation in pulmonary fibrosis. *FASEB J*. 2016;30(S1):50.6–50.6. doi: 10.1096/fasebj.30.1_supplement.50.6
32. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017
33. Von Moltke J, O’Leary CE, Barrett NA, Kanaoka Y, Frank Austen K, Locksley RM. Leukotrienes provide an NFAT-dependent signal that synergizes with IL-33 to activate ILC2s. *J Exp Biol*. 2017;214(1):27–37. doi: 10.1084/jem.20161274
34. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med*. 2007;204:253–258. doi: 10.1084/jem.20062211
35. Zhou W, Toki S, Zhang J, Goleniewska K, Newcomb DC, Cephus JY, et al. Prostaglandin I2 signaling and inhibition of group 2 innate lymphoid cell responses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:31–42. doi: 10.1164/rccm.201410-1793OC
36. Kloze CS, Artis D. Innate lymphoid cells control signaling circuits to regulate tissue-specific immunity. *Cell Research*. 2020;30:475–491. doi: 10.1038/s41422-020-0323-8
37. Imai Y, Yasuda K, Sakaguchi Y, Haneda T, Mizutani H, Yoshimoto T, et al. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:13921–13926. doi: 10.1073/pnas.1307321110
38. Almeida I, Silva SV, Fonseca AR, Silva I, Vasconcelos C, Lima M. T and NK cell phenotypic abnormalities in systemic sclerosis: a cohort study and a comprehensive literature review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49:347–369. doi: 1007/s12016-015-8505-8
39. Melhem A, Muhanna N, Bishara A, Alvarez CE, Ilan Y, Bishara T, et al. Anti-fibrotic activity of NK cells in experimental liver injury through killing of activated HSC. *J Hepatol*. 2006;45:60–71. doi: 10.1016/j.jhep.2005.12.025
40. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Peter JS, et al. Severe adult-onset asthma: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:336–341. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.052
41. Lemiere C, Ernst P, Olivenstein R, Yamauchi Y, Govindaraju K, Ludwig MS, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1033–1039. doi: 10.1016/j.jaci.2006.08.003
42. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:744–748. doi: 10.1164/ajrccm.164.5.2011026
43. Tran TN, Khattry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:19–24. doi: 10.1016/j.ana.2014.04.011
44. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleeker ER, Borish L; TENOR Study Group. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:970–975. doi: 10.1016/j.jaci.2005.08.035
45. Abraham B, Barreiro E, Anto JM, Bel EH. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2003;22:470–477. doi: 10.1183/09031936.03.00261903
46. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Respir J*. 2002;19(5):846–852. doi: 10.1183/09031936.02.00241502
47. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA²LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67:91–98. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x
48. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:913–921. doi: 10.1067/mai.2003.1487
49. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:537–544. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70298-9
50. Toros SZ, Bolukbasi S, Naiboglu B, Er B, Akkaynak C, Noshari H, Egeli E. Comparative outcomes of endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264:1003–1008. doi: 10.1007/s00405-007-0301-5
51. Banerji A, Piccirillo JF, Thawley SE, Levitt RG, Schechtman KB, Kramper MA, et al. Chronic rhinosinusitis patients with polyps or polypoid mucosa have a greater burden of illness. *Am J Rhinol*. 2007;21:19–26. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2979
52. Poetker DM, Mendolia-Loffredo S, Smith TL. Outcomes of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis associated with sinonasal polyposis. *Am J Rhinol*. 2007;21:84–88. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2978
53. Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM, Chanal I, El Hasnaoui A. Nasal polyposis in France: impact on sleep and quality of life. *J Laryngol Otol*. 2005;119(7):543–549. doi: 10.1258/0022215054352108
54. Chung JH, Lee YJ, Kang TW, Kim KR, Jang DP, In Kim Y, Cho SH. Altered quality of life and psychological health (SCL-90-R) in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(8):663–670. doi: 10.1177/0003489415576181
55. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:406–410. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.048
56. O’Sullivan S, Dahlen B, Dahlen SE, Kumlin M. Increased urinary excretion of the prostaglandin D2 metabolite 9 alpha, 11 beta-prostaglandin F₂ after aspirin challenge support mast cell activation in aspirin-induced airway obstruction. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:421–432. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70167-7
57. Bavbek S, Celik G, Demirel YS, Misirligil Z. Risk factors associated with hospitalizations for asthma attacks in Turkey. *Allergy Asthma Proc*. 2003;24:437–442.
58. Kowalski LM, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and Management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD) – a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28–39. doi: 10.1111/all.13599
59. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-in-

- flammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA²LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011;66:818–829. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x
60. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Rossiiskaya Assotsiatsiya Allergologov i Klinicheskikh Immunologov. Soyuz pediatrov Rossii. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronhial'noi astmy. 2019 [cited 2020 Aug 15]. Available from: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations.html (In Russ.).
 61. Obase Y, Shimoda T, Tomari SY, Mitsuta K, Kawano T, Matsuse H, Kohno S. Effects of pranlukast on chemical mediators in induced sputum on provocation tests in atopic and aspirin-intolerant asthmatic patients. *Chest*. 2002;121:143–150. doi: 10.1378/chest.121.1.143
 62. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The effect of leukotriene-modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1491–1496. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01501.x
 63. Soler ZM, Mace JC, Litvack JR, Smith TL. Chronic rhinosinusitis, race, and ethnicity. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:110–116. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3741
 64. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(4):693–707. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.004
 65. Khalmuratova R, Park JW, Shin HW. Immune cell responses and mucosal barrier disruptions in chronic rhinosinusitis. *Immune Netw*. 2017;17:60. doi: 10.4110/in.2017.17.1.60
 66. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33:163–176. doi: 10.1016/j.iac.2012.11.002
 67. Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Aspirin-sensitive asthma: tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66:82–88. doi: 10.1016/0091-6749(80)90143-8
 68. White AA, Stevenson DD. Aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33:211–222. doi: 10.1016/j.iac.2012.10.013
 69. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354:2689–2695. doi: 10.1056/NEJMct055184
 70. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):583–593. doi: 10.1164/rccm.200312-1651OC
 71. Busse W, Corren J, Lanier BQ. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:184–190. doi: 10.1067/mai.2001.117880
 72. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011;139:28–35. doi: 10.1378/chest.10-1194
 73. Deschildre A, Marguet C, Salleron J. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013;42:1224–1233. doi: 10.1183/09031936.00149812
 74. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpErience registry: the 'realworld' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107:1141–1151. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.017
 75. Tajiri T, Matsumoto H, Hiraumi H, Ikeda H, Morita K, Izuhara K, et al. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(5):386–393. doi: 10.1016/j.anai.2013.01.024
 76. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110–116. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.047
 77. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360:985–993. doi: 10.1056/NEJMoa0805435
 78. Shrimanker R, Keene O, Hynes G, Wenzel S, Yancey S, Pavord ID. Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide, and their combination in severe asthma: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):1308–1312. doi: 10.1164/rccm.201903-0599LE
 79. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
 80. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291
 81. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther*. 2016;38(9):2058–2070.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010
 82. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX Study. *Clin Ther*. 2019;41(10):2041–2056. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.07.007
 83. Albers FC, Liciskai C, Chanez P, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Respir Med*. 2019;159:105806. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105806
 84. Albers FC, Papi A, Taillé C. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir Res*. 2019;20(1):169. doi: 10.1186/s12931-019-1134-7
 85. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Muñoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2019;74(9):1716–1726. doi: 10.1111/all.13850
 86. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattarct T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):989–995. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.056
 87. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125–1132. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC
 88. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P. 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. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
 89. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. 2016;150(4):799–810. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.018
 90. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma

- with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest*. 2016;150(4):789–798. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.032
91. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115–2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1
92. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, 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;388:2128–2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8
93. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092
94. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;1–13. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1

Информация об авторах / Information about the authors

Павлова Ксения Сергеевна, старший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, кандидат медицинских наук. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24. E-mail: ksenimedical@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>

Дынева Мирангуль Есенгельдыевна, аспирант отделения бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24. E-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>

Курбачёва Оксана Михайловна, зав. отделением бронхиальной астмы, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор. Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24. E-mail: kurbacheva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Ksenia S. Pavlova, Senior Research Assistant of Bronchial Asthma, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. E-mail: ksenimedical@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>

Miramgul E. Dyneva, post-graduate student, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. E-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>

Oksana M. Kurbacheva, Head of the Asthma department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, PhD, professor. Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation. E-mail: kurbacheva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования – К.С. Павлова, М.Е. Дынева; сбор и обработка материала – М.Е. Дынева, К.С. Павлова; написание текста – К.С. Павлова, М.Е. Дынева; редактирование – О.М. Курбачёва.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

K.S. Pavlova, M.E. Dyneva conceptualized and designed the study; M.E. Dyneva, K.S. Pavlova contributed to data collection, interpreted the results; O.M. Kurbacheva edited the draft of the manuscript.

All authors were involved in the study and manuscript preparation and approved it before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

All authors have no conflicts of interest to disclose in relation to this article.