

# Персонализированная таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом

И.В. Демко<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

Е.А. Собко<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

Н.А. Шестакова<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>, barsk@rambler.ru

А.Ю. Крапошина<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>, angelina-maria@inbox.ru

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

<sup>2</sup> Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а

## Резюме

Бронхиальная астма (БА) является актуальной проблемой здравоохранения в связи с высокой распространенностью и гетерогенностью заболевания. Разработка и внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов для лечения больных тяжелой эозинофильной БА позволили кардинально изменить течение заболевания и значительно улучшить качество жизни таких пациентов. Представленный в статье клинический случай посвящен опыту применения бенрализумаба – антагониста рецептора интерлейкина-5 у пациентки с Т2-эндотипом тяжелой БА в сочетании с полипозным риносинуситом. Диагноз БА был установлен в 36 лет. Пациентка имела отягощенный аллергологический личный и семейный анамнез, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, позже были выявлены полипы в носу. Как известно, клинический фенотип сочетания БА с полипозным риносинуситом является сложным для лечения в связи с более выраженным, трудно поддающимся контролю воспалением в дыхательных путях. Со временем течение заболевания утяжелялось, контроль за симптомами был потерян, и, несмотря на объем терапии, соответствующий 5-й ступени по GINA, включая прием системных глюкокортикоидов и исключение всех факторов, препятствующих достижению контроля, сохранялись регулярные симптомы и частые обострения. В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями пациентке назначена таргетная терапия препаратом бенрализумаб, подавляющим эозинофильное воспаление в дыхательных путях. На фоне лечения отмечено быстрое значительное улучшение состояния в виде уменьшения симптомов астмы, нормализации показателей спирометрии, прекращения обострений. Стойкий клинический эффект позволил отказаться от применения системных глюкокортикоидов без потери контроля над заболеванием. Побочных реакций на введение препарата не отмечалось. Таким образом, терапия бенрализумабом пациентов с Т2-эндотипом тяжелой БА в сочетании с полипозным риносинуситом является безопасной и высокоэффективной и позволяет рекомендовать ее к широкому использованию в клинической практике.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, хронический полипозный риносинусит, Т2-зависимые заболевания, таргетная терапия, бенрализумаб

**Для цитирования:** Демко И.В., Собко Е.А., Шестакова Н.А., Крапошина А.Ю. Персонализированная таргетная терапия тяжелой бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом. *Медицинский совет*. 2022;16(18):100–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-100-106>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Personalized target therapy for severe bronchial asthma in combination with polypous rhinosinusitis

Irina V. Demko<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, demko64@mail.ru

Elena A. Sobko<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, sobko29@mail.ru

Natalia A. Shestakova<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2252-7423>, barsk@rambler.ru

Angelina Yu. Kraposhina<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>, angelina-maria@inbox.ru

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

## Abstract

Bronchial asthma is a current problem of health care in connection with high prevalence and heterogeneity of a disease. Development and deployment in clinical practice of genetically engineered biological medicines for treatment of patients with severe eosinophilic bronchial asthma allowed to change cardinally the course of a disease and to considerably improve quality of life of such patients. The presented clinical case focuses on the experience of using benralizumab, an interleukin-5 receptor antagonist in a patient with T2-endotype of severe bronchial asthma in combination with polypous rhinosinusitis. The diagnosis of bronchial asthma was established to the patient in 36 years. The patient had the burdened allergological personal and family anamnesis, intolerance of nonsteroid anti-inflammatory medicines, polyps in a nose were revealed later. It is known that the clin-

ical phenotype of a combination of bronchial asthma to a polypous rhinosinusitis is difficult for treatment in connection with the inflammation which was more expressed, difficult giving in to control in airways. Over time the course of a disease was made heavier, control of symptoms was lost and, despite the therapy volume corresponding to the 5<sup>th</sup> step on GINA, including reception of system glucocorticosteroids, an exception of all factors interfering achievement of control regular symptoms and frequent aggravations remained. In accordance with the Federal Guidelines, the patient was prescribed targeted therapy with benralizumab, which suppresses eosinophilic inflammation in the respiratory tract. During the treatment, a rapid significant improvement in the patient's condition was noted in the form of a decrease in asthma symptoms, normalization of spirometry indicators, and cessation of exacerbations. The persistent clinical effect allowed to abandon the use of systemic glucocorticosteroids without losing control of the disease. There were no adverse reactions to the drug administration. Thus, therapy with benralizumab in patients with the T2-endotype of severe bronchial asthma in combination with polypous rhinosinusitis is safe and highly effective and allows it to be recommended for widespread use in clinical practice.

**Keywords:** severe bronchial asthma, chronic polypous rhinosinusitis, T2-dependent diseases, targeted therapy, benralizumab

**For citation:** Demko I.V., Sobko E.A., Shestakova N.A., Kraposhina A.Yu. Personalized target therapy for severe bronchial asthma in combination with polypous rhinosinusitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):100–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-100-106>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является распространенным заболеванием, которым страдает до 18% населения в мире, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как различные по времени и интенсивности свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей<sup>1</sup> [1].

БА является гетерогенным заболеванием. С учетом современных научных данных было выделено 5 фенотипов, представляющих собой узнаваемые кластеры демографических, клинических и (или) патофизиологических характеристик, которые являются результатом взаимодействия генов пациента с окружающей средой [1–3]. Молекулярной основой фенотипа является эндотип. Один эндотип может обуславливать развитие нескольких фенотипов.

К особой категории относятся пациенты, страдающие тяжелой БА (ТБА). Под ТБА понимается астма, требующая терапии 4–5-й ступени по классификации GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по БА), т. е. высоких доз комбинированной терапии ингаляционных глюкокортикоидов (иГКС) и длительно действующих бронходилататоров (ДДБА), тиотропия бромида, таргетной терапии и (или) системных глюкокортикоидов (сГКС) для сохранения контроля над заболеванием, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию [1, 4]. Кроме того, существует определение, разграничивающее неконтролируемую и тяжелую БА. К группе больных неконтролируемой БА (difficult-to-treat and severe asthma) относятся пациенты с факторами риска, препятствующими достижению контроля: некомпенсированные сопутствующие заболевания, курение, низкая приверженность терапии, несоответствующее или неправильное использова-

ние лекарств, сохраняющийся контакт с аллергенами при аллергической БА [5]. Неконтролируемая ТБА – это подтип ТБА. Под термином ТБА имеется в виду резистентная к терапии астма (treatment-resistant severe asthma), которая характеризуется невозможностью достижения контроля над заболеванием даже при использовании максимальных рекомендованных доз стандартных лекарственных препаратов (рефрактерная БА) или возможностью его достижения только при использовании максимальных доз, включая регулярное применение сГКС (ГКС-зависимая БА)<sup>2</sup> [4]. При ТБА происходит ремоделирование бронхов, т. е. необратимые структурные изменения, развивающиеся на фоне хронического воспаления, в виде бокаловидно-клеточной гиперплазии желез подслизистого слоя бронхов, гиперплазии и гипертрофии гладкой мускулатуры, гиперваскуляризации подслизистого слоя бронхов, накопления коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны, и субэпителиального фиброза [4, 6, 7].

Большинство больных ТБА относятся к Т2-эндотипу, характеризующемуся эозинофильным воспалением в слизистой нижних дыхательных путей с преобладанием участия в патогенезе Т-хелперов 2-го типа (Th2), лимфоидных клеток врожденного иммунитета (ILC2), эозинофилов, тучных клеток и таких медиаторов воспаления, как иммуноглобулин Е (IgE), интерлейкин (IL) 4, IL-5 и IL-13, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-33, IL-25 [8–11]. Такие пациенты отличаются выраженными симптомами, наличием атопии, иногда поздним развитием заболевания и низким ответом (или его отсутствием) на лечение ГКС, склонны к развитию плохо контролируемой ТБА с частыми и тяжелыми обострениями [4, 12].

Полипозный риносинусит (ПРС) – хроническое воспалительное заболевание слизистой носа и околоносовых пазух, основным клиническим проявлением которого является образование и рецидивирующий рост полипов. Его распространенность в мире достигает 5%. ПРС является одним из фенотипов хронического риносинусита. Как и при БА, при этом заболевании выделяют как

<sup>1</sup> 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.

<sup>2</sup> Ibid.

фенотипы, так и эндотипы. Т2-эндотип выявляется у 80% пациентов с ПРС [13–18].

Лечение ТБА многие годы было непростой задачей. Частые симптомы и тяжелые обострения значительно снижали качество жизни пациентов, приводили к инвалидности, требовали неоднократных госпитализаций с использованием сГКС, а иногда и применения искусственной вентиляции легких. Прорывом в лечении БА стало изобретение в 1970-х гг. липофильных топических ГКС с низкой системной биодоступностью и высоким местным противовоспалительным действием. Большинству пациентов их применение позволило значительно улучшить качество жизни. Однако некоторая часть пациентов не достигала контроля, несмотря на применение не только максимальных доз иГКС, но и их комбинации с ДДБА, антихолинергическими и антилейкотриеновыми препаратами. Новым витком в терапии ТБА стало применение таргетных препаратов, вмешивающихся в иммунопатогенез заболевания. К настоящему времени применение таких препаратов возможно только у пациентов с ТБА Т2-эндотипа, однако для этой когорты пациентов их внедрение в клиническую практику позволило кардинально изменить течение заболевания и значительно улучшить качество жизни.

На настоящий момент для лечения пациентов с ТБА Т2-эндотипа в мире зарегистрированы несколько генно-инженерных биологических препаратов – это антитела, связывающиеся с IgE (омализумаб), антагонисты IL-5 (меполизумаб, реслизумаб) и его рецептора (бенрализумаб) и антитела, избирательно связывающиеся с рецептором IL-4 и IL-13 (дупилумаб) [5]. В качестве биомаркера для прогнозирования клинической эффективности данной терапии при ТБА Т2-эндотипа используется исходный уровень эозинофилов периферической крови [6, 19–23].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям 2021 г., бенрализумаб рекомендуется взрослым пациентам ( $\geq 18$  лет) с ТБА с эозинофильным типом воспаления (персистирующая эозинофилия крови  $\geq 300$  клеток/мкл). При этом в качестве факторов, свидетельствующих в пользу выбора препаратов, блокирующих эффекты IL-5, также рассматриваются большое число обострений в анамнезе, дебют БА во взрослом возрасте, сочетание с ПРС и потребностью в сГКС  $> 50\%$  времени в году [24–26].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С., 1958 года рождения, поступила в отделение аллергологии 26.01.2021 с жалобами на приступы удушья до 2 раз в неделю, в том числе ночные до 3 раз в месяц, провоцируемые физической нагрузкой, вдыханием холодного воздуха, резких запахов, контактом с аллергенами, приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, нервными стрессами; периодическое чувство тяжести, заложенности в грудной клетке, кашель со скудной вязкой мокротой слизистого характера, преимущественно в утренние часы, частую заложенность носа; одышку при подъеме на 1-й этаж.

Диагноз БА установлен в 1994 г. (в возрасте 36 лет) в г. Норильске, назначена базисная терапия комбиниро-

ванным препаратом сальметерол/флутиказон мультидиск 50/500 2 раза в день. До 2009 г. БА находилась под контролем. В 2009 г. после стрессовой ситуации развилось обострение БА, потребовавшее стационарного лечения. После выписки к терапии были добавлены тиотропия бромид 18 мкг в сутки и монтелукаст 10 мг в сутки. Несмотря на проводимую терапию, заболевание не контролировалось: сохранялись частые приступы удушья, сниженная толерантность к физической нагрузке, частые обострения, требовавшие госпитализации до 3–4 раз в год. С 2010 г. к терапии добавлен преднизолон 40 мг в сутки – контроль за заболеванием достигнут не был. В 2011 г. впервые выявлены полипы в носу, терапия топическими ГКС была малоэффективна. В январе 2016 г. проведено оперативное лечение: двусторонняя вазотомия, микрогайморотомия справа, эндоназальная полипотомия.

При смене места жительства в 2012 г. (переехала в г. Дивногорск Красноярского края) отмечает улучшение течения БА: приступы удушья стали не ежедневными, потребность в стационарном лечении в связи с обострением заболевания снизилась до 2–3 раз в год. В это время базисный препарат был заменен на будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 2 вдоха 2 раза в день, за полгода постепенно уменьшилась дозировка преднизолона до 30 мг в сутки. Число обострений постепенно снижалось до 1–2 в год. К 2016 г. преднизолон был полностью отменен. Удалось уменьшить дозу базисной терапии будесонидом/формотеролом 160/4,5 мкг до 1 вдоха 2 раза в день, заболевание контролировалось, обострений не было.

С ноября 2017 г. течение заболевания вновь стало тяжелым. После обострения БА и стационарного лечения расширен объем базисной терапии: доза препарата будесонид/формотерол 160/4,5 мкг увеличена до 2 вдохов 2 раза в день, внутрь добавлен преднизолон в дозе 5 мг в сутки. Также пациентка продолжала получать тиотропия бромид 18 мкг в сутки и монтелукаст 10 мг в сутки. Несмотря на большой объем терапии, контроль за заболеванием не достигнут, сохранялись частые обострения, требовавшие ежегодного стационарного лечения.

Пациентка имеет отягощенный аллергологический анамнез. Клинически отмечает реакции на бытовые аллергены в виде чихания, ринореи и заложенности носа при уборке в квартире; на эпидермальные аллергены в виде зуда век при контакте с кошкой и собакой; на пыльцевые аллергены в виде зуда в носу и век, чихания, ринореи, заложенности носа с мая по сентябрь, усиливающиеся на улице, особенно за городом; на пищевые продукты в виде отека языка при употреблении томатов, зуда и жжения в полости рта при употреблении цитрусовых; на медикаменты: антибиотики пенициллинового ряда вызывают отек лица, витамины группы В – кожный зуд, аспирин – удушье, спазм (метамизолнатрия + питофенона гидрохлорид + фенпивериния бромид) – ангиоотек.

Наследственный анамнез по БА отягощен: мать страдает БА. Живет в сухом панельном доме, животных в доме нет, соблюдает гипоаллергенный быт. Не курит. Имеет хронические заболевания: сахарный диабет 2-го типа,

целевой уровень  $Hb_{A1c} < 7,5\%$  (на пероральной сахароснижающей терапии), экзогенно-конституциональное ожирение 1-й ст. (индекс массы тела  $33,2 \text{ кг/м}^2$ ), гипертоническую болезнь III ст., риск 4, осложнение: сердечная недостаточность II А ст. (NYHA функциональный класс II), язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический геморрой, хронический гиперпластический ларингит, пахидермию гортани, двусторонний коксартроз II ст., двусторонний гонартроз II ст.

Операции: тонзилэктомия в 1976 г., аппендэктомия в 1978 г., холецистэктомия в 1987 г., двусторонняя вазотомия, микрогайморотомия справа, эндоназальная полипотомия в 2016 г., вскрытие флегмонозного ларингита в 2017 г. Инвалид II группы.

При осмотре гиперстенического телосложения. Носовое дыхание затруднено. Грудная клетка правильной формы. Перкуторный звук ясный легочный. При аускультации в легких дыхание жесткое, проводится над всеми легочными полями. В легких выслушиваются сухие жужжащие и свистящие хрипы в небольшом количестве в средних и нижних отделах. Частота дыхательных движений 17 в мин. Сатурация кислорода 98%. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 86 уд. в мин. АД 130/80 мм рт.ст. По другим органам и системам особенностей не выявлено.

АСТ-тест (Asthma Control Test) 13 баллов, что оценивается как отсутствие контроля над БА.

В стационаре проведены общеклиническое, лабораторное, иммунологическое, инструментальные обследования.

По результатам спирографии выявлены среднетяжелые нарушения проходимости дыхательных путей, проба с сальбутамолом 400 мкг положительная, прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) составил 62% (таблица).

В общем анализе крови и мокроте выявлена эозинофилия ( $12,5\% - 960 \text{ клеток/мкл}$  и 6% соответственно). Максимальный уровень эозинофилов периферической крови за последние 5 лет достигал  $1100 \text{ клеток/мкл}$ . Уровень общего IgE составил  $44,0 \text{ МЕ/мл}$  ( $0,0 - 150,0$ ).

Осмотр оториноларинголога: при передней риноскопии слизистая оболочка полости носа розовая, влажная, отделяемого не отмечено, перегородка носа не искривлена, послеоперационные полости в области ячеек решетчатого лабиринта с двух сторон эпителизированы, роста полипозной ткани не отмечено, нижние носовые раковины не увеличены. Фарингоскопия: слизистая оболочка розовая, влажная, отделяемого не отмечено, инъецирована сосудами, чистая, небные дужки симметричные, небные миндалины за дужками, лакуны чистые. Непрямая ларингоскопия: слизистая оболочка преддверия гортани бледно-розовая, отечная, влажная, чистая, надгортанник в форме лепестка, вестибулярные складки бледно-розовые, истинные голосовые складки серые, подвижные, в межчерпаловидном пространстве определяется плюсовая ткань нежно-розового цвета, голосовая щель широкая, подскладочное пространство свободное, слизистая оболочка трахеи бледно-розовая. Клинический диагноз: хронический ПРС вне рецидива; хронический гиперпластический ларингит, ремиссия; пахидермия гортани.

● **Таблица.** Показатели спирометрии с пробой с сальбутамолом 400 мкг, %

● **Table.** Results of the spirometry with a bronchodilator test with 400  $\mu\text{g}$  salbutamol, %

| Показатели          | До пробы | После пробы |
|---------------------|----------|-------------|
| ФЖЕЛ                | 80       | 112         |
| $ОФВ_1$             | 57,9     | 94          |
| $ОФВ_1/\text{ФЖЕЛ}$ | 60       | 70          |

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких;  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа: в обеих верхнечелюстных пазухах определяются неравномерно выраженные пристеночные подушкообразные затемнения максимальной толщиной до 1,2 см. Нижние носовые ходы затемнены. Носовая перегородка искривлена вправо. Заключение: рентген-признаки хронического двустороннего верхнечелюстного синусита полипозного характера, искривление носовой перегородки (рис. 1).

Флюорография: легкие расправлены, без затемнений, крупные бронхи проходимы, жидкости в плевральных полостях нет, лимфатические узлы средостения не увеличены, дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела.

Пациентка была отнесена к группе пациентов с резистентной к терапии ТБА (treatment-resistant severe asthma), так как, несмотря на отсутствие курения, правильную технику ингаляции (проверяемую врачом-аллергологом на каждом визите), высокую приверженность терапии, соблюдение гипоаллергенного быта и диеты, компенсацию сопутствующих заболеваний, а также терапию БА, включающую высокие дозы ИГКС/ДДБА в сочетании с тиаотропия бромидом, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и сГКС (преднизолон в дозе 5 мг), заболевание оставалось неконтролируемым, отмечались частые обострения.

● **Рисунок 1.** Рентгенологическое исследование придаточных пазух носа пациентки С.

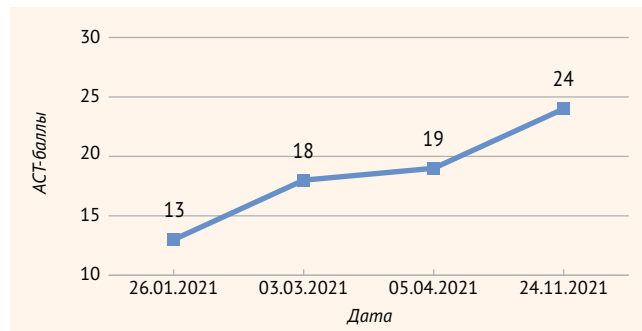
● **Figure 1.** Paranasal sinuses X-ray of patient S.



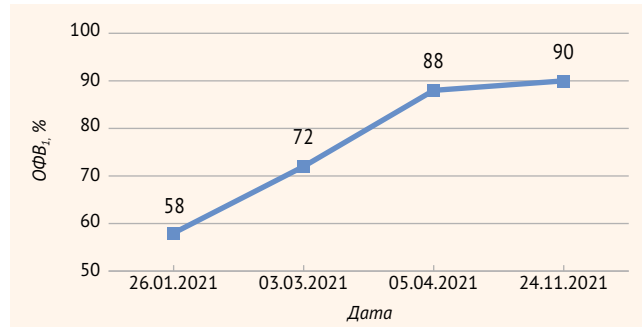
Учитывая резистентную к терапии ТБА Т2-эндотипа (высокий уровень эозинофилии крови и мокроты) в сочетании с ПРС, неконтролируемой на терапии 5-й степени по GINA, большое число обострений в анамнезе, дебют БА во взрослом возрасте, длительную терапию сГКС, пациентка представлена на врачебную комиссию, по решению которой рекомендовано назначение таргетной терапии против IL-5R препаратом бенрализумаб. С января 2021 г. пациентке вводится бенрализумаб согласно инструкции в дозе 30 мг один раз в 4 нед. (первые 3 инъекции) и затем один раз в 8 нед. Нежелательных явлений на фоне введения препарата не было. С первых дней начала терапии пациентка отмечает значительное улучшение состояния в виде уменьшения симптомов БА, улучшения качества жизни, нормализации показателей спирографии, прекращения обострений заболевания (рис. 2, 3). В анализе крови на всем протяжении лечения бенрализумабом наблюдается полная деплеция эозинофилов.

Через 2 мес. от начала введения бенрализумаба регистрировалось обострение аллергического ринита, назначены топические ГКС в нос (мометазон в дозе 400 мкг в сутки) с положительным эффектом. Через 6 мес. от начала таргетной терапии начато снижение дозы преднизолона по 1/4 т. в месяц до полной отмены. Через 7 мес. перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, обострения БА не было, однако на 7 дней пациентка отменяла базисный препарат иГКС/ДДБА и переходила на терапию через небулайзер (будесонид 2000 мкг в сутки + фенотерол / ипратропия бромид 3 мл в сутки). На момент написа-

● **Рисунок 2.** Динамика симптомов бронхиальной астмы на фоне терапии бенрализумабом на основе АСТ-теста, баллы  
● **Figure 2.** Changes in bronchial asthma symptoms during therapy with benralizumab based on the AST test, scores



● **Рисунок 3.** Динамика форсированного выдоха за 1-ю секунду на фоне терапии бенрализумабом, %  
● **Figure 3.** Changes in FEV<sub>1</sub> during therapy with benralizumab, %



ния статьи терапия бенрализумабом продолжается, проводится по месту жительства, с пациенткой поддерживается связь в телефонном режиме. Состояние остается стабильным, обострений БА, ПРС не отмечалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представлен клинический случай пациентки с Т2-эндотипом ТБА в сочетании с ПРС. Данное сочетание заболеваний является сложным для лечения в связи с более выраженным, трудно поддающимся контролю воспалением в дыхательных путях, склонностью к неконтролируемому течению и частым обострениям астмы и рецидивам полипов даже после хирургического лечения [27, 28]. Согласно федеральным клиническим рекомендациям по лечению БА, пациентке была показана таргетная терапия препаратом бенрализумаб.

Бенрализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело класса иммуноглобулина (Ig) G1/каппа, механизм действия которого обусловлен связыванием с альфа-субъединицей рецептора к человеческому IL-5 (IL-5R $\alpha$ ) на поверхности эозинофилов, базофилов и клеток IL-C2 через его Fab-домен с высокой аффинностью и специфичностью, предотвращая связывание IL-5 со своим рецептором и ингибируя дифференцировку и созревание эозинофилов в костном мозге. Кроме того, бенрализумаб может связываться через свой афукозилированный Fc-домен с участком RIIIa Fc-рецептора, экспрессируемого на поверхности естественных клеток-киллеров, макрофагов и нейтрофилов, тем самым индуцируя антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (Antibody-dependent cellular cytotoxicity) как эозинофилов крови, так и резидентных эозинофилов в тканях, что способствует более выраженному истощению тканевых эозинофилов. Введение бенрализумаба приводит к резкому снижению количества эозинофилов в крови, мокроте, слизистой оболочке дыхательных путей и костном мозге [29–31].

Эффекты IL-5 заключаются в стимуляции пролиферации, созревания и миграции эозинофилов из крови в слизистую оболочку дыхательных путей, ингибиции их апоптоза, праймировании и стимуляции их антителонезависимой дегрануляции. В эозинофилах содержатся медиаторы воспаления (эйкозаноиды, лейкотриены, цитокины) и белковые гранулы (содержащие эозинофильный катионный протеин, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин, главный основной белок), высвобождение которых вызывает воспаление, повреждающее слизистую как верхних, так и нижних дыхательных путей [19–23, 30–33].

Также в исследованиях было показано, что истощение эозинофилов, индуцированное бенрализумабом у пациентов с БА в сочетании с ПРС, нормализует уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в слизистой оболочке носа, повышенного у пациентов с ПРС и вызывающего развитие отека и рост полипозной ткани. Кроме того, получены данные, что на фоне лечения бенрализумабом происходит повышение экспрессии

интерферона- $\gamma$  в слизистой оболочке носа и снижение уровня сывороточного IgE [34], которые могут свидетельствовать о возможном переключении цитокинового профиля с T2- на T1-тип, т. е. о переключении с гуморального на клеточный тип иммунного ответа в процессе введения данного препарата.

Быстрый, выраженный и долговременный положительный клинический эффект терапии бенрализумабом у данной пациентки согласуется с исследованиями других авторов, которые также показали, что введение даже одной дозы препарата в дополнение к базисной терапии, получаемой пациентами, снижает тяжесть астмы, частоту обострений и потребность в госпитализации [23, 25, 29, 35]. С учетом быстрого регресса симптомов БА – уже на третий день терапии – в литературе описаны примеры использования бенрализумаба для купирования обострений без применения сГКС [36], что открывает этому препарату большие перспективы в отношении не только базисной терапии, но и неотложной помощи.

У нашей пациентки лечение бенрализумабом способствовало значительному уменьшению симптомов БА и потребности в бронхолитических препаратах, прекращению обострений БА, улучшению респираторной функции легких при измерении показателя ОФВ<sub>1</sub> (нормализация показателя уже к 4-й неделе, сохраняющаяся на протяжении всей терапии). Кроме того, удалось отменить сГКС без потери контроля над заболеванием. Немаловажной является и хорошая переносимость препарата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благоприятный профиль безопасности, быстрый, выраженный и стойкий клинический эффект позволяют рекомендовать терапию бенрализумабом пациентам с T2-эндотипом ТБА в сочетании с ПРС.



Поступила / Received 05.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2022

Принята в печать / Accepted 25.08.2022

## Список литературы / References

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.; 2021. 104 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2). Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Vasilieva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial asthma: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 104 p. (In Russ.) Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2).
2. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Александрин В.А., Филиппова Н.А., Крякунов К.Н. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? *Пульмонология*. 2015;25(1):5–18. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18>. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shapорова N.L., Aleksandrin V.A., Filippova N.A., Kryakunov K.N. Searching the truth: what is bronchial asthma? *Pulmonologiya*. 2015;25(1):5–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18>.
3. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):650–658. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x>.
4. Ненасьева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019;29(2):216–228. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228>. Nenasheva N.M. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):216–228. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228>.
5. Edris A., De Feyter S., Maes T., Joos G., Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):179. <http://doi.org/10.1186/s12931-019-1138-3>.
6. Israel E., Reddel H.K. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965–976. <http://doi.org/10.1056/NEJMr1608969>.
7. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Медведева Н.Н. и др. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;(5):47–52. Режим доступа: [https://smr.krasgmu.ru/files/12\\_1414653788\\_smo\\_2014\\_n\\_5\\_89\\_.pdf](https://smr.krasgmu.ru/files/12_1414653788_smo_2014_n_5_89_.pdf). Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V., Solovieva I.A., Kraposhina A.Yu., Medvedeva N.N. Features of systemic inflammation, respiratory function and morphological structure of the bronchial mucosa in severe bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2014;(5):47–52. (In Russ.) Available at: [https://smr.krasgmu.ru/files/12\\_1414653788\\_smo\\_2014\\_n\\_5\\_89\\_.pdf](https://smr.krasgmu.ru/files/12_1414653788_smo_2014_n_5_89_.pdf).
8. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388–395. <http://doi.org/10.1164/rccm.200903-0392OC>.
9. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev*. 2011;242(1):220–232. <http://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x>.
10. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716–725. <http://doi.org/10.1038/nm.2678>.
11. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В., Знахуренко А.А., Лешенкова Е.В., Козырева Л.В., Асатиани Н. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):26–31. <http://doi.org/10.17116/terarkh2015871226-31>. Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Korovina O.V., Znakhurenko A.A., Leshenkova E.V., Kozyreva L.V., Asatiani N. Severe asthma: Characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(12):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871226-31>.
12. Denlinger L.C., Phillips B.R., Ramrathan S., Ross K., Bhakta N.R., Cardet J.K. et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):302–313. <http://doi.org/10.1164/rccm.201602-0419OC>.
13. Егоров В.И., Лопатин А.С., Пискунов Г.З., Рязанцев С.В. *Полипозный риносинусит: клинические рекомендации*. М.; 2016. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/clinicheskie-rekomendatsii-polipoznyi-rinosinit-utv-minzdravom-rossii>. Egorov V.I., Lopatin A.S., Piskunov G.Z., Ryzantsev S.V. *Polypous rhinosinusitis: clinical guidelines*. Moscow; 2016. (In Russ.) Available at: <https://legalacts.ru/doc/clinicheskie-rekomendatsii-polipoznyi-rinosinit-utv-minzdravom-rossii>.
14. Шиленкова В.В., Шиленков К.А. EPOS-2020. Что нового? *Российская ринология*. 2020;28(2):94–100. <https://doi.org/10.17116/rosrino20202802194>. Shilenkova V.V., Shilenkov K.A. EPOS-2020. What's new? *Russian Rhinology*. 2020;28(2):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino20202802194>.
15. Stevens W.W., Schleimer R.P., Kern R.C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):565–572. <http://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.04.012>.
16. Емельянов А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., Карпищенко С.А., Ким И.А., Курбачева О.М. и др. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. Возможности анти-IgE терапии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(3):88–99. <http://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>. Emelyanov A.V., Ilina N.I., Karneeva O.V., Karpishchenko S.A., Kim I.A., Kurbacheva O.M. et al. Unresolved issues of management of patients with severe allergic rhinitis and nasal polyposis. The possibilities of anti-IgE therapy. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2020;19(3):88–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2020-3-88-99>.
17. Fokken W.J., Lund V.J., Hopkins C., Helling P.W., Kern R., Reistma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <http://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
18. Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Курбачева О.М. Современные тенденции диагностического поиска и терапии полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2018;26(2):41–47. <http://doi.org/10.17116/rosrino201826241>. Savlevich E.L., Kozlov V.S., Kurbacheva O.M. The modern trends in the diagnostic search for and the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russian Rhinology*. 2018;26(2):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino201826241>.
19. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Букреева Е.Б., Селиванова П.А. и др. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2009;(4):64–68. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-4-64-68>. Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I., Ogorodova L.M., Bukreeva E.B., Selivanova P.A. Morphological markers of remodeling of bronchial mucous-membrane in severe bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2009;(4):64–68. (In Russ.) <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-4-64-68>.

20. De Groot J.C., Ten Brinke A., Bel E.H.D. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res.* 2015;1(1):00024. <http://doi.org/10.1183/23120541.00024-2015>.
21. Buhl R., Humbert M., Bjerner L., Chanez P., Heaney L.G., Pavord I. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):531–536. <http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201310-354OC>.
22. Katz L.E., Gleich G.J., Hartley B.F., Yancey S.W., Ortega H.G. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):531–536. <http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201310-354OC>.
23. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P., Papi A., Weinstein S.F., Barker P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115–2127. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
24. Ненасева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н., Федосенко С.В., Емельянов А.В., Белевский А.С. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология.* 2020;30(2):227–244. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.  
Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N., Fedosenko S.V., Emelyanov A.V., Belevskiy A.S. et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Pulmonologiya.* 2020;30(2):227–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
25. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Menzies-Gow A., Zangrilli J.G., Hirsch I., Metcalfe P. et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med.* 2018;6(1):51–64. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30344-2](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30344-2).
26. Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F., Diver S., Ferreira D.S., Fitzpatrick A. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588. <http://doi.org/10.1183/13993003.00588-219>.
27. Bilodeau L., Boulay M., Prince P., Boisvert P., Boulet L. Comparative clinical and airway inflammatory features of asthmatics with or without nasal polyps. *Rhinology.* 2010;48(4):420–425. <http://doi.org/10.4193/Rhino09.095>.
28. Loftus C.A., Soler Z.M., Koochakzadeh S., Desiato V.M., Yoo F., Nguyen S.A., Schlosser R.J. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(2):199–207. <http://doi.org/10.1002/atr.22487>.
29. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Складарова Д.Б., Петрова М.А. Эффективность бенрализумаба при лечении эозинофильного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики. *Пульмонология.* 2020;31(5):628–634. <http://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-628-634>.  
Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B., Petrova M.A. The effectiveness of benralizumab in the treatment of the eosinophilic phenotype of severe asthma in real clinical practice. *Pulmonologiya.* 2021;31(5):628–634. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-628-634>.
30. Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Камелева А.А., Сафoshкина Е.В., Кириченко Н.Д. Таргетная терапия бронхиальной астмы. Бенрализумаб: в фокусе внимания пациенты, принимающие системные глюкокортикостероиды. *Медицинский совет.* 2020;17(9–16). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-9-16>.  
Knyazheskaya N.P., Anaev E.K., Kameleva A.A., Safoshkina E.V., Kirichenko N.D. Targeted therapy in bronchial asthma. Benralizumab: focus on patients using systemic glucocorticosteroids. *Medsitsinskiy Sovet.* 2020;17(9–16). (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-9-16>.
31. Chipps B.E., Newbold P., Hirsch I., Trudo F., Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(5):504–511. <http://doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.030>.
32. Pham T.H., Damera G., Newbold P., Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med.* 2016;111:21–29. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.003>.
33. Cavaliere C., Segatto M., Ciofalo A., Colizza A., Minni A., Messineo D. et al. Benralizumab reduces eosinophils and inflammatory markers in patients with severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A pilot real-life study. *Immunol Lett.* 2022;248:70–77. <http://doi.org/10.1016/j.imlet.2022.06.009>.
34. Contoli M., Santus P., Menzella F., Rocchi C., Radovanovic D., Baraldi F. et al. Effects of anti-IL5 biological treatments on blood IgE levels in severe asthmatic patients: A real-life multicentre study (BIONIGE). *Clin Transl Allergy.* 2022;12(4):e12143. <http://doi.org/10.1002/ctd.12143>.
35. Nowak R.M., Parker J.M., Silverman R.A., Rowe B.H., Smithline H., Khan F. et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med.* 2015;33(1):14–20. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.036>.
36. Nolasco S., Campisi R., Intravaia R., Porto M., Pelia C., Crimi N., Crimi C. Case Report: Acute effect of benralizumab on asthma exacerbation without concomitant corticosteroid use. *F1000Res.* 2020;9:637. <http://doi.org/10.12688/f1000research.24603.2>.

## Информация об авторах:

**Демко Ирина Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru)

**Собко Елена Альбертовна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая отделением аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; [sobko29@mail.ru](mailto:sobko29@mail.ru)

**Шестакова Наталья Алексеевна**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач – аллерголог-иммунолог отделения аллергологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; [barsk@rambler.ru](mailto:barsk@rambler.ru)

**Крапошина Ангелина Юрьевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог отделения пульмонологии, Краевая клиническая больница; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; [angelina-maria@inbox.ru](mailto:angelina-maria@inbox.ru)

## Information about the authors:

**Irina V. Demko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Pulmonary Allergy Center, Regional Clinical Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru)

**Elena A. Sobko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Head of Allergy Department, Regional Clinical Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [sobko29@mail.ru](mailto:sobko29@mail.ru)

**Natalia A. Shestakova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Allergologist-Immunologist, Allergy Department, 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [barsk@rambler.ru](mailto:barsk@rambler.ru)

**Angelina Yu. Kraposhina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of hospital therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Pulmonologist, Pulmonology Department, Regional Clinical Hospital; 3a, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; [angelina-maria@inbox.ru](mailto:angelina-maria@inbox.ru)