

# Опыт применения иммунобиологических препаратов в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и сочетанной патологией

**В.П. Середа**<sup>1,6✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>, [vsereda@sogaz-clinic.ru](mailto:vsereda@sogaz-clinic.ru)

**Д.А. Свиридо**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6924-0799>, [teratology@mail.ru](mailto:teratology@mail.ru)

**М.В. Комаров**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4471-3603>, [7\\_line@mail.ru](mailto:7_line@mail.ru)

**О.А. Смутьская**<sup>4,5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7615-2073>, [olgasmul@yandex.ru](mailto:olgasmul@yandex.ru)

<sup>1</sup> ООО «Мой медицинский центр»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6а

<sup>2</sup> Городская больница №26; 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

<sup>4</sup> Клиническая ревматологическая больница №25; 190068, Россия, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяечская, д. 30

<sup>5</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

<sup>6</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

## Резюме

**Введение.** Накопление клинического опыта по применению биологической терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) в реальной клинической практике с возможным выявлением дополнительных, не описанных ранее клинических результатов представляет практический интерес.

**Цель.** Получить клинический опыт по применению биологической терапии при ТБА в реальной клинической практике, в т. ч. у полиморбидных пациентов, с возможным выявлением дополнительных, не описанных в рандомизированных клинических исследованиях клинических результатов. Представить результаты наблюдательного исследования, отражающие опыт применения бенрализумаба при ТБА в реальной клинической практике г. Санкт-Петербурга.

**Материалы и методы.** Представлены результаты более чем годовичного наблюдения 18 пациентов с эозинофильной ТБА (12 женщин, 6 мужчин 28–74 лет, средний возраст  $55 \pm 11,9$  года). Пациенты получали бенрализумаб в дополнение к базисной медикаментозной терапии астмы. Проводилось клиническое, лабораторное, функциональное обследование пациентов, оценка частоты обострений и дополнительных клинических эффектов.

**Результаты.** Показано, что включение бенрализумаба в комплексную терапию приводило к значимому улучшению контроля над заболеванием, улучшению бронхиальной проводимости, значительному снижению эозинофилии крови и сокращению числа обострений. Приведены клинические примеры, свидетельствующие о стабилизирующем влиянии данной терапии на течение рецидивирующего назального полипоза и положительных эффектах на течение эозинофильного гранулематозного полиангиита, манифестировавшего клиникой ТБА.

**Выводы.** В реальной клинической практике подтверждена возможность существенного улучшения контроля у пациентов с ТБА при применении биологической терапии. При этом получены данные, которые позволят в будущем расширить показания к применению бенрализумаба.

**Ключевые слова:** контроль над бронхиальной астмой, эозинофилия, моноклональные антитела, биологическая терапия, бенрализумаб, меполизумаб, полипоз носа, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, реальная клиническая практика

**Для цитирования:** Середа В.П., Свиридо Д.А., Комаров М.В., Смутьская О.А. Опыт применения иммунобиологических препаратов в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и сочетанной патологией. *Медицинский совет.* 2023;17(4):18–27. <https://doi.org/10.21518/ms2022-004>.

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

## Experience with the use of immunobiological drugs in the treatment of patients with severe bronchial asthma and comorbidities

**Vitaliy P. Sereda**<sup>1,6✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7958-7451>, [vsereda@sogaz-clinic.ru](mailto:vsereda@sogaz-clinic.ru)

**Dmitrij A. Svirido**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6924-0799>, [teratology@mail.ru](mailto:teratology@mail.ru)

**Mikhail V. Komarov**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4471-3603>, [7\\_line@mail.ru](mailto:7_line@mail.ru)

**Olga A. Smulskaya**<sup>4,5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7615-2073>, [olgasmul@yandex.ru](mailto:olgasmul@yandex.ru)

<sup>1</sup> LLC "My Medical Center"; 1/6a, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg City Hospital No. 26; 2, Kostyushko St., St Petersburg, 290068, Russia

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

<sup>4</sup> Clinical Rheumatology Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya St., St Petersburg, 190068, Russia

<sup>5</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

<sup>6</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

## Abstract

**Introduction.** The accumulation of clinical experience in the use of biological therapy in patients with severe bronchial asthma (SBA) in real-world clinical practice with the possible identification of additional, previously undescribed clinical results is of practical interest.

**Aim.** The goal of the study is to present results of observational study that reflects experience of using benralizumab in SBA in real-world clinical practice in city of Saint Petersburg.

**Materials and methods.** We presents results of more than 1 year observation of 18 patients with eosinophilic SBA (12 females, 6 males, age from 28 to 74, average age  $55 \pm 11.9$  years). Patients received benralizumab in addition to standard medical management. Conducted clinical, laboratory, functional examination of patients, assessment of the frequency of exacerbations and additional clinical effects.

**Results.** It was shown that the inclusion of benralizumab in complex therapy led to a significant improvement in disease control, improved bronchial conduction, a significant decrease in blood eosinophilia and a reduction in the number of exacerbations. Clinical examples are given that evidence to the stabilizing effect of this therapy on the course of recurrent nasal polyposis and the positive effects on the course of eosinophilic granulomatous polyangiitis, manifested by SBA.

**Conclusions.** In real clinical practice, the possibility of a significant improvement in control in patients with SBA with the use of biological therapy has been confirmed. At the same time, data have been obtained that will allow expanding the indications for the use of benralizumab in the future.

**Keywords:** asthma control, eosinophilia, monoclonal antibodies, biological therapy, benralizumab, mepolizumab, nasal polyposis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, real-world clinical practice

**For citation:** Sereda V.P., Svirido D.A., Komarov M.V., Smulskaya O.A. Experience with the use of immunobiological drugs in the treatment of patients with severe bronchial asthma and comorbidities. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(4):18–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-004>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В России до 6,9% взрослого населения страдает бронхиальной астмой (БА), при этом доля больных тяжелой БА (ТБА) составляет 5–20% [1, 2]. Одной из характеристик ТБА является резистентность к таким стандартным инструментам базисной фармакотерапии, как ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и антилейкотриеновые препараты.

ТБА характеризуется неконтролируемым течением заболевания, частыми обострениями с высоким риском госпитализаций. На современном этапе рекомендуется индивидуализация подходов к ведению пациентов с учетом фенотипов и эндотипов БА [1, 3–5]. При этом наблюдается заметный прогресс в терапии Т2-эндотипа БА, характеризующегося преимущественно эозинофильным типом воспаления. Последние клинические рекомендации GINA-2022 отдают предпочтение в этом случае препаратам биологической терапии, в то время как ранее успех в подавлении эозинофильного воспаления ассоциировался в основном с наращиванием дозы ИГКС, а также вынужденным переходом на системные стероиды в терапии ТБА [6, 7].

Под биологической терапией принято понимать применение моноклональных антител, направленных против ключевых патогенетических факторов. В настоящее время в мире зарегистрированы 5 препаратов моноклональных антител (АТ) для лечения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) Т2-эндотипа (Т2-ТБА): АТ, связывающие иммуноглобулин (Ig) E (анти-IgE – омализумаб), антагонисты

интерлейкина-5 (IL) (анти-IL-5 – меполизумаб, реслизумаб) и его рецептора (анти-IL-5R $\alpha$  – бенрализумаб), а также АТ, избирательно связывающиеся с рецептором IL-4 и -13 (анти-IL-4/13R $\alpha$  – дупилумаб) [8, 9]. Дифференцированное назначение биологических препаратов должно быть основано на фенотипировании [10]. Бенрализумаб – антитело, блокирующее рецептор к IL-5 на поверхности эозинофилов, что не только препятствует связыванию IL-5 со своими рецепторами, но и обеспечивает антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность лимфоцитов, реализуемую натуральными киллерами. Доказанными клиническими эффектами бенрализумаба при ТБА являются улучшение контроля над заболеванием, снижение частоты обострений, улучшение функции легких и снижение поддерживающих доз системных ГКС при стероидозависимой ТБА [11–14]. Имеются указания по эффективности препарата при полипозном риносинусите [15]. Результаты терапии бенрализумабом в рамках широкой программы исследований реальной клинической практики MELTEMI, PONENTE, ZEPHYR подтверждаются опытом российских врачей [16–18].

**Цель.** Получить клинический опыт по применению биологической терапии при ТБА в реальной клинической практике, в т. ч. у полиморбидных пациентов, с возможным выявлением дополнительных, не описанных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) клинических результатов. Данное исследование является наблюдательными и отражает опыт применения бенрализумаба у пациентов с ТБА в реальной клинической практике г. Санкт-Петербурга.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Международного медицинско-го центра «СОГАЗ» и СПб ГБУЗ «Городская больница №26» г. Санкт-Петербурга. В период с 2019 по 2022 г. обследовано и находилось под наблюдением 18 пациентов с эозинофильной ТБА: 12 женщин (66,7%) и 6 мужчин (33,3%) в возрасте от 28 до 74 лет ( $55 \pm 11,9$  года). Все пациенты получали бенрализумаб в течение не менее 1 года в дополнение к базисной медикаментозной терапии БА. Обследования пациентов проводили в амбулаторном режиме: до назначения бенрализумаба и в последующем в течение не менее года терапии регламентно с учетом характера течения заболевания, но не реже одного раза в 6 мес.

Основанием для назначения бенрализумаба считали неконтролируемое течение БА, несмотря на проводимую базисную терапию (высокие дозы ингаляционных ГКС (иГКС) в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами и тиотропия бромидом  $\pm$  монтелукаст) при исключении проблем неправильного применения ингаляторов, низкой приверженности к терапии, альтернативных диагнозов и значимой коморбидной патологии, наличие обострений, требующих применения системных ГКС (не менее двух в течение последнего года) и выявление эозинофилии крови (количество эозинофилов  $\geq 300$  кл/мкл) в анамнезе за последние 12 мес.

Бенрализумаб назначали в дозе 30 мг подкожно каждые 4 нед. – первые 3 инъекции, в последующем – 30 мг подкожно каждые 8 нед.

При клинической оценке анализировали динамику жалоб пациентов и изменения в проводимой терапии. Контроль над БА оценивали с помощью опросника по контролю над БА (Asthma Control Questionnaire – ACQ-5). Каждому из пунктов опросника присваивалось значение по 7-балльной шкале (0 – хороший контроль, 6 – плохой контроль). Общий балл по ACQ-5 вычислялся как среднее арифметическое для 5 ответов:  $<0,5$ – $0,75$  – хороший контроль;  $0,75$ – $1,5$  – частичный контроль;  $>1,5$  – неконтролируемая БА.

У всех пациентов выполняли лабораторные исследования – клинический анализ крови (венозная кровь) с подсчетом абсолютного содержания эозинофилов и спирометрию. Оценивали объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) с использованием должных величин, разработанных Р.Ф. Клементом и Н.А. Зильбером. Для бронходилатационного теста использовалась ингаляция 400 мкг вентолина с помощью дозированного аэрозольного ингалятора и повторным исследованием через 20 мин.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа Statistica for Windows 7,0 при помощи параметрических и непараметрических методов. У каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Базисная терапия на момент назначения бенрализумаба у всех пациентов была представлена комбинацией высоких доз иГКС с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (в 14 случаях будесонид/формотерол, в 2 случаях флутиказона пропионат/сальметерол и в двух случаях флутиказона фуоат/вилантерол в сочетании с тиотропия бромидом Респимат 5 мкг/сут.) Большинство ( $n = 16$ ; 89%) пациентов также получали монтелукаст 10 мг/сут длительно курсами либо на регулярной основе. Постоянный прием системных стероидов (стероидозависимая БА) на момент включения в исследование выявлен у двух (11%) пациентов со средней поддерживающей дозой 6 и 8 мг/сут метилпреднизолона.

Значимой сопутствующей патологией являлся полипоз носа, который выявлен у 10 (55,6%) пациентов. При этом полипэктомия в анамнезе, в т. ч. повторная, потребовалась 7 пациентам. По данному поводу пациенты получали лечение назальными стероидами и находились под регулярным наблюдением врача-оториноларинголога. Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов в анамнезе выявлялась у половины ( $n = 5$ ) пациентов с ТБА и полипозом носа.

Отражением неудовлетворительного контроля БА на момент включения в исследование явились значения ACQ-5, которые составили в среднем  $2,2 \pm 0,68$  балла. Эозинофилия крови в анамнезе выявлялась у всех пациентов, при этом абсолютные значения эозинофилов варьировали от 300 до 1400 клеток/мкл и в среднем составляли  $596 \pm 314,1$  клеток/мкл. Средний постбронходилатационный уровень ОФВ<sub>1</sub> на момент включения в исследование составлял  $64 \pm 13,9\%$  должных значений (46–96% должных значений).

Улучшение клинического состояния на фоне терапии бенрализумабом в виде уменьшения выраженности респираторных симптомов, снижения потребности в дополнительных ингаляциях бронхолитиков и улучшения переносимости физических нагрузок отмечено у всех пациентов. Причем у большинства ( $n = 14$ ; 78%) пациентов клиническое улучшение наблюдалось к исходу первого месяца терапии и у всех к исходу третьего месяца терапии. Динамика клинических симптомов, лабораторных и инструментальных показателей показана в *табл. 1*.

Отражением механизма действия бенрализумаба, связанного с антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью, явилась наблюдаемая нами динамика эозинофилии крови ( $p < 0,01$ ). Уже на первом визите (1–3 мес. терапии) у подавляющего большинства ( $n = 15$ , 83%) уровень эозинофилии варьировал от 0 до 100 клеток/мкл и только у троих пациентов несущественно превышал уровень 100 клеток/мкл. К окончанию года наблюдения (визит 2) у ряда пациентов наблюдали повышение уровня эозинофилии крови, причем у четырех пациентов (22%) 150 и выше клеток/мкл, а у одного пациента регистрировали уровень 350 клеток/мкл. Это, вероятно, может объясняться некоторым эффектом ускользания. При этом нами отмечено, что динамика эозинофилии не коррелировала с каким-либо клиническим ухудшением.

● **Таблица 1.** Динамика клинических симптомов, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на фоне лечения

● **Table 1.** Dynamics of clinical symptoms, laboratory and instrumental values in patients with SPA during treatment

Показатель	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 1 vs Визит 2	Визит 1 vs Визит 3
Контроль БА (ACQ-5, баллы)	2,3 ± 0,69	1,4 ± 0,38	1,3 ± 0,21	p < 0,05	p < 0,05
Эозинофилы крови, клеток/мкл	595 ± 314	52 ± 46,6	98 ± 91,9	p < 0,01	p < 0,01
ОФВ1, % должн.	64 ± 13,8	66 ± 12,2	67 ± 12,1	p = 0,08	p < 0,05

Повышение среднего уровня ОФВ<sub>1</sub> отражало положительную динамику на фоне комплексной терапии с применением бенрализумаба. При этом достоверное (p < 0,05) улучшение регистрировали только на втором визите, что может объясняться малым количеством наблюдений.

До начала лечения бенрализумабом у всех пациентов наблюдались ежегодные обострения БА (от 1 до 4 раз в год), требующие применения системных ГКС. При этом у большинства (n = 12, 67%) пациентов обострения требовали госпитализации до 1 раза в год. На фоне терапии число обострений значительно (p < 0,05) снизилось и у 11 (61%) пациентов мы не регистрировали обострений, потребовавших курса системных ГКС (рис. 1). В остальных случаях наблюдали не более одного обострения за 1 год лечения. Ни в одном случае не потребовалась госпитализация пациентов.

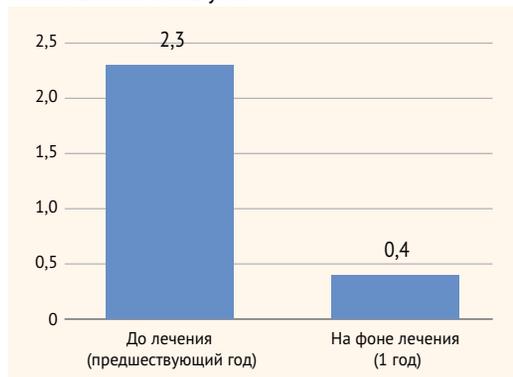
У двух пациентов, принимавших системные ГКС на регулярной основе, удалось добиться снижения стероидозависимости. У одного пациента положительная клиническая динамика позволила полностью отменить прием препарата, а у второго пациента поддерживающая доза метилпреднизолона была снижена с 8 до 2 мг/сут.

За период наблюдения ни у одного пациента с ТБА мы не наблюдали появления симптомов, которые можно было трактовать как нежелательные явления.

С целью демонстрации различных аспектов положительных клинических эффектов бенрализумаба, требующих обсуждения и дальнейшего изучения, приводим клинические примеры из числа пациентов, находившихся под нашим наблюдением.

● **Рисунок 1.** Динамика числа обострений у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне лечения бенрализумабом в течение 1 года

● **Figure 1.** Dynamics of asthma exacerbations in patients with SPA during treatment with benralizumab for 1 year



## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

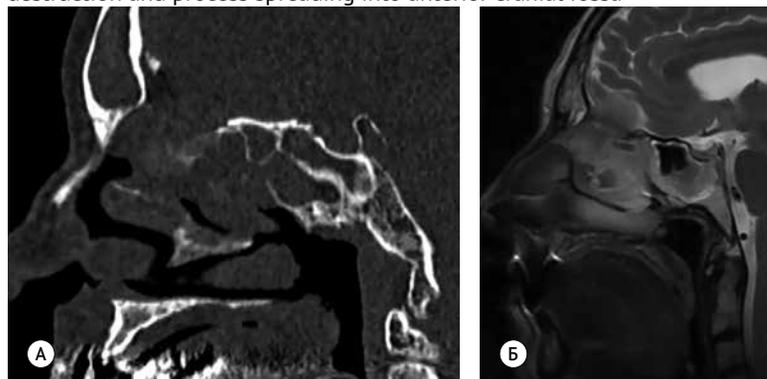
Пациентка П. 1950 года рождения. БА диагностирована в 2018 г. в связи развитием респираторной симптоматики на фоне приема аспирина. С 2019 г. отметила ухудшение носового дыхания и обоняния, проходила обследование у лора, получала назальные стероиды с недостаточным эффектом. При МСКТ-обследовании в 2020 г. выявлено объемное образование в области ячеек решетчатой кости, распространяющееся в обе лобные, основную и обе верхнечелюстные пазухи с локальной костной деструкцией, а также в переднюю черепную ямку с размерами 11 × 19 × 18 мм (рис. 2а). Распространение образования в переднюю черепную ямку было также подтверждено МРТ головного мозга (рис. 2б).

В апреле 2020 г. пациентке было выполнено удаление образования придаточных пазух носа вместе с интракраниальным компонентом с одномоментной пластикой основания черепа. Гистологическое исследование операционного материала образования было представлено воспалительным полипом с мукозно-клеточной гиперплазией. После выписки из нейрохирургического стационара женщина получала базисную терапию БА с частичным контролем течения заболевания и местную терапию по назначению лора. При проведении контрольной МРТ головного мозга в апреле 2021 г. был выявлен продолженный рост образования с сохранением вовлечения структур передней черепной ямки (рис. 3).

Выявленные изменения потребовали выполнения оперативного лечения в мае 2021 г. – повторное удаление образования решетчатого лабиринта с интракраниальным

● **Рисунок 2.** Пациент П. КТ- (а) и МРТ-исследование (б) от 2020 г., отражающее полипоз околоносовых пазух с локальной костной деструкцией и распространением процесса в переднюю черепную ямку

● **Figure 2.** Computer tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) from 2020 showing polyposis of paranasal sinuses with local bone destruction and process spreading into anterior cranial fossa

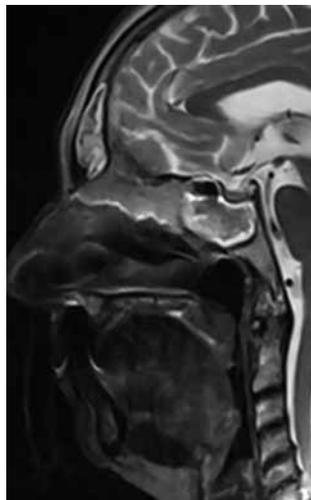


компонентом с одномоментной пластикой переднего основания черепа. Повторное гистологическое исследование операционного материала показало тот же результат – воспалительный полип с мукозно-клеточной гиперплазией. В последующем пациентке была назначена терапия бенрализумабом по показанию «недостаточно контролируемая БА в сочетании с рецидивирующим течением полипоза околоносовых пазух». Клинически наблюдали улучшение контроля БА. При контрольном МРТ-исследовании головного мозга в июне 2022 г. выявлено сохранение объемного процесса в решетчатой кости с вовлечением передней черепной ямки без признаков увеличения в размере интракраниального компонента (рис. 4).

Приведенный клинический пример отражает агрессивный характер течения хронического полипозного риносинусита у пациента с аспириновой БА, заключающегося в быстром (~1 год) рецидивировании процесса после оперативного лечения, несмотря на терапию назальными ГКС, с интракраниальным распространением полипозной ткани. Налицо неэффективность хирургического лечения, направленного на попытку тотальной резекции полипозной ткани, поразившей придаточные пазухи носа, прорастающей в переднюю черепную ямку. Добавление к комплексной терапии бенрализумаба после повторного оперативного лечения обеспечило безрецидивное течение полипоза на протяжении года наблюдения, наряду с улучшением течения БА. Отсутствие отрицательной динамики и рецидивирования полипозного процесса после назначения бенрализумаба может отражать «стабилизирующее» влияние препарата.

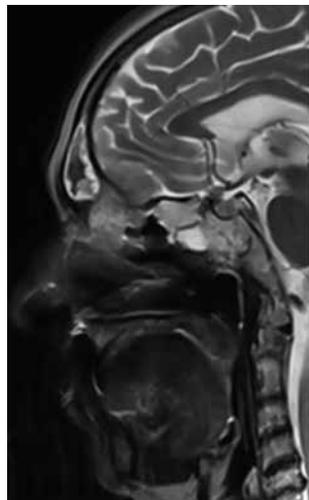
● **Рисунок 3.** Пациент П. МРТ-исследование от 2021 г., отражающее рецидив полипозного процесса и продолженный рост образования с сохранением вовлечения структур передней черепной ямки

● **Figure 3.** MRI from 2021 showing recurrent polyposis process and continuation of polyp growth process with involvement of structures in anterior cranial fossa



● **Рисунок 4.** Пациент П. МРТ-исследование от 2022 г., отражающее стабилизацию полипозного процесса и отсутствие продолженного роста на фоне терапии бенрализумабом

● **Figure 4.** MRI from 2022 showing stabilization of polyposis process and absence of growth continuation during treatment with benralizumab



## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациент Н. 1962 года рождения. Страдает БА и полипозным риносинуситом с 25-летнего возраста. С 1990 по 2015 г. курил (индекс ТК ~ 18 пачка/лет). По результатам выполнявшихся ранее спирометрий (2008–2015 гг.) выявлялись обструктивные нарушения ( $ОФВ_1 = 55–61\%$  должн.;  $ОФВ_1/ФЖЕЛ 62–66$ ). С 2005 г. получал регулярную базисную терапию будесонидом/формотеролом Турбухалер 160/4,5 мкг по 1–2 ингаляции 2 раза в сутки, на фоне чего был удовлетворительный контроль течения заболевания до 2018 г. При выполнении рентгенологических исследований (данные не представлены) в тот период выявлялось усиление легочного рисунка, признаки пневмосклероза. КТ ОГК не выполнялась. Летом 2018 г. в связи с прогрессированием симптомов астмы (усиление кашля, приступов одышки) базисная терапия была дополнена приемом монтелукаста 10 мг/сут, что привело к кратковременному улучшению контроля за течением заболевания.

С осени 2018 г. стал отмечать постепенное усиление кашля, учащение приступов удушья. В январе 2019 г. впервые обратился к пульмонологу ММЦ «СОГАЗ». При анализе архива медицинской документации было выявлено, что с осени 2018 г. у пациента выявлялась эозинофилия до 12–14% ( $0,9–1,0 \times 10^9/л$ ) с максимальными значениями до 17,6% (абс.  $1,37 \times 10^9/л$ ) в январе 2019 г., отмечено повышение уровня IgE общ. до 860 МЕ/мл.

По КТ ОГК от 28.12.2018 г.: множественные, заполненные плотным содержимым бронхоэктазы по типу бронхоцеле, локальные участки бронхолита и утолщение стенок бронхов, слабовыраженная внутригрудная лимфаденопатия. По совокупности клинических данных (потеря контроля течения БА, выявленные бронхоэктазии, длительный прием ингаляционных стероидов, высокий уровень эозинофилии крови и IgE общ.) проведен диагностический поиск для исключения микотической инфекции. По результатам ФБС выявлены элементы мицелия в дыхательных путях, лабораторно БАЛ-антиген *Aspergillus* не обнаружен, антиген *Cryptococcus* положительный.

В связи с выявленными изменениями пациент был направлен в НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина, где проходил стационарное лечение в период с 19.02.2019 по 14.03.2019 г. с диагнозом «Диссеминированный криптококкоз легких, осложненный менингитом от 19.02.2019 г.»; после выписки продолжал системную антимикотическую терапию флуконазолом 800 мг/сут. В контрольных клинических анализах крови сохранялась эозинофилия до 17–25%, в связи с чем продолжалось дообследование для уточнения ее причин. Для исключения системного васкулита: АНЦА – отрицательный, консультирован ревматологом в Клинической ревматологической больнице №25. В связи с отсутствием признаков системности (в клинической картине имелись признаки моноорганного поражения респираторной системы в виде БА без типичных для эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА) летучих инфильтратов в легких по данным КТ ОГК, не было признаков вовлечения в патологический процесс кожи, периферической нервной системы, почек), несмотря

на присутствие эозинофилии периферической крови, которая может быть при тяжелой БА, диагноз системного васкулита был отвергнут.

На фоне проводимой базисной терапии будесонидом/формотеролом Турбухалер сохранялся частичный контроль БА, что не требовало существенного усиления базисной терапии, а с учетом рисков рецидивирования криптококкоза применялись минимально возможные дозы будесонида. При динамическом контроле клинических анализов крови в период после выписки из микологической клиники стойко сохранялась эозинофилия до 17% ( $1,1-1,2 \times 10^9/\text{л}$ ), повышенный уровень IgE общ. ( $>800$ ). Для исключения гематологической патологии в октябре 2019 г. консультирован гематологом, выполнена трепанобиопсия, данных в пользу хронического миелопролиферативного заболевания не получено.

К октябрю 2019 г. констатирован регресс криптококкоза (клинически и рентгенологически), тесты Крпото+ в крови, ликворе и промывных водах дыхательных путей стойко отрицательны, прием флуконазола отменен. Учитывая проведенную диагностику для исключения гельминтозов, ЭГПА, гематологической патологии, рецидива криптококкоза и прочих причин, стойко сохраняющаяся эозинофилия на тот момент рассматривалась в рамках основного заболевания – БА. Динамика показателей эозинофилии периферической крови за период наблюдения приведена в *табл. 2*.

С октября 2019 г. в связи с ухудшением течения БА базисная терапия была усилена путем добавления тiotропия респимата 2,5 мкг по две дозы 1 раз в сутки. По факту обострения назначались короткие (5–7 дней) курсы терапии системными ГКС с хорошим эффектом (регресс одышки). Однако после отмены системных ГКС через 1–1,5 мес. отмечалось постепенное нарастание одышки и усиление бронхообструктивного синдрома. Ситуация расценивалась как потенциальное формирование стероидозависимости. При этом назначение системных ГКС на регулярной основе было сопряжено с высокими рисками рецидива грибковой инфекции и прочих осложнений, ассоциированных с иммунодефицитом.

С марта 2020 г. по факту гиперэозинофильной тяжелой БА с потенциальной стероидозависимостью начата биологическая терапия бенрализумабом (Фазенра) 30 мг п/к 1 раз в четыре недели первые три инъекции и далее 1 раз в восемь недель.

На фоне терапии бенрализумабом уже в течение первого месяца наблюдалась отчетливая положительная динамика, регресс респираторных симптомов, что позволило расценивать ситуацию как достижение контроля течения заболевания. В контрольных клинических анализах крови уже к концу 1 мес. терапии отмечен регресс эозинофилии. Терапия бенрализумабом продолжалась на протяжении 11 мес.: с марта 2020 г. по февраль 2021 г. в дополнение к приему ранее подобранной базисной терапии (будесонид/формотерол Турбухалер 4,5/160 по 2 ингаляции два раза в сутки + тiotропий респимат 2,5 мкг по 2 ингаляции один раз в сутки). Весь этот период сохранялось контролируемое течение заболевания.

В динамически выполняемых клинических анализах крови с апреля 2020 г. по февраль 2021 г. уровень эозинофилии 0. При контрольных исследованиях спирометрии в этот период стойко сохранялись нарушения бронхиальной проходимости с ОФВ<sub>1</sub> от 58 до 65% должных величин.

С февраля 2021 г. отметил ухудшение самочувствия, развившееся на фоне респираторной инфекции (чувство заложенности носа, выделения из носа желто-зеленого цвета, однократное повышение температуры тела до 37,8 °С). Консультирован оториноларингологом, получал

● **Таблица 2.** Динамика эозинофилии крови за период наблюдения (пациент Н)

● **Table 2.** Dynamics of blood eosinophil levels during illness

Дата обследования	Уровень эозинофилии		Примечание
	%	Абс. ( $\times 10^9/\text{л}$ )	
Октябрь 2018 г.	12	0,8	Архивная медицинская документация
17.01.2019	18	1,37	Диагностирован криптококкоз
31.01.2019	7	0,74	
21.03.2019	17	1,16	Стационарное лечение в НИИ микологии (с 19.02. по 14.03.2019)
05.04.2019	24	1,6	Период после выписки из НИИ микологии, амбулаторное лечение флуконазолом, частичный контроль течения БА
10.2019	15	1,05	Верифицирован регресс криптококкоза. Дополнительное гельминтологическое обследование, консультация гематолога, трепанобиопсия, консультация ревматолога
10.2019	17	1,12	Ухудшение течения БА в виде рецидивирующих обострений, требующих проведения повторных курсов системными ГКС (на фоне лечения временное снижение эозинофилии наряду с клиническим улучшением)
15.02.2020	16	1,1	Решение о начале терапии бенрализумабом
15.02.2020	0	0	Терапия бенрализумабом, хороший контроль БА в течение 9 мес.
28.04.2020	0	0	
26.02.2021	0	0	
11.03.2021	6,3	0,69	Появление лихорадки и системных проявлений.
15.03.2021	23,7	3,65	Начало приема системных ГКС (метилпреднизолон)
05.04.2021	3	0,15	Метилпреднизолон + бенрализумаб + противоастматическая терапия
06.06.2021	4	0,22	Снижение доз метилпреднизолона, решение по переходу с бенрализумаба на меполизумаб (июнь 2021 г.)
03.09.2021	0	0	Минимизация доз метилпреднизолона, прием меполизумаба
20.05.2022	2	0,12	Полная стабилизация после перенесенной COVID-19, минимизация дозы метилпреднизолона до 4 мг/сут, продолжение приема меполизумаба

- **Рисунок 5.** Пациент Н. Кожные высыпания в период появления лихорадки и мышечной слабости (март 2021 г.)
- **Figure 5.** Skin changes during period of fever and muscle weakness (March 2021)



курс инфузионной терапии с дексаметазоном, консервативной терапии воспаления носа и околоносовых пазух с положительным эффектом. Однако уже через неделю отметил появление боли в левом плечевом суставе и суставах левой кисти, позже – летучие боли и отечность крупных суставов, боли в мышцах и костях, ломоту во всем теле. Стал отмечать ежедневное повышение температуры тела до фебрильных цифр (максимально до 38,0 °С) с усилением болей в суставах, чувством жара, потливостью в ночное время, появилось периодическое чувство скованности, онемения в кистях, периодическое ощущение «ходьбы по мягкой неровной поверхности», появление сыпи на коже обеих верхних, а через несколько дней и нижних конечностей (рис. 5). Принимал курс амоксициллина/клавуланата 2000 мг/сут в течение 10 дней без значимого эффекта. В динамике отмечалась прогрессия кожных высыпаний, сохранение лихорадки, в связи с чем госпитализирован в стационар ММЦ «СОГАЗ».

В период стационарного лечения (с 15.03 по 18.03.2021 г.) проведено комплексное обследование. В клиническом анализе крови вновь выявлена эозинофилия максимально до 23,7% ( $3,65 \times 10^9/\text{л}$ ), лейкоцитоз до  $15,4 \times 10^9/\text{л}$  без сдвига лейкоцитарной формулы влево, повышение СРБ до 55 г/л; в общем анализе мочи появились белок до 1,58 г/л и эритроциты (густо покрывают все поля зрения). По СКТ органов грудной клетки – инфильтративных изменений не выявлено, описаны субсегментарные ателектазы в S4, S5, S8 левого легкого, в S6 правого легкого – участок тяжистого уплотнения с наличием тракционных бронхоэктазов, небольшие участки пневмофиброза с обеих сторон – без динамики в сравнении с исследованиями в период с октября 2019 г. При спирометрии выявлялись значительные обструктивные нарушения ( $\text{ОФВ}_1 = 1,61 \text{ л} = 51\%$ ), легкое снижение ЖЕЛ ( $3,26 \text{ л} = 79,64\%$ ).

В ходе обследования исключен септический процесс: анализ крови на прокальцитонин в динамике не повышен (0,07 нг/мл), посевы крови на высоте лихорадки без роста, эхокардиография – признаков эндокардита не выявлено, прочих очагов воспаления не выявлено.

Пациент консультирован неврологом, на момент осмотра убедительных клинических данных за полиневропатию не выявлено (нет снижения сухожильных рефлексов, нарушения чувствительности), но по данным выполненной ЭНМГ верхних и нижних конечностей отмечены признаки полиневропатии верхних конечностей.

Анализ крови на ревмопанель от 11.03.2021 г.: выявлен положительный титр анти-МПО (6,1, норма  $\leq 1,0$ ), АНФ (1:326, норма  $\leq 1:160$ ), РФ (27, норма  $\leq 20 \text{ МЕ/л}$ ), другие показатели были отрицательны.

Таким образом, с учетом клинических, анамнестических и лабораторно-инструментальных данных (стойкая гиперэозинофилия, тяжелая БА, кожно-мышечные проявления, суставной синдром, поражение почек (гематурия, протеинурия), полиневропатия верхних конечностей) пациенту установлен диагноз «Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом» (ЭГПА), клиническая манифестация с февраля-марта 2021 г., АНЦА к МПО положительные от 11.03.2021 г.

Инициирована терапия системными ГКС из расчета 0,75 мг/кг массы тела по преднизолону, с 15.03.2021 г. – метилпреднизолон 4 мг по 8 таблеток утром и 4 таблетки в обед, на фоне чего с 16.03.2021 г. отмечал постепенное уменьшение болей в суставах, мышцах и костях до их практически полного регресса к 18.03.2021 г., уменьшение общей слабости, нормализацию температуры тела.

22.03.2021 г. консультирован ревматологом Клинической ревматологической больницы №25, диагноз «АНЦА-ассоциированный системный васкулит», вариант ЭГПА (поражение органов дыхания – тяжелая стероидозависимая БА, лор-органов – риносинусит, кожи – пурпура, периферической нервной системы – полиневропатия верхних конечностей, почек – протеинурия, гематурия, суставов – артриты, артралгии, мышц – миалгии, стойкая эозинофилия периферической крови, положительный тест на Ат к МПО), активность высокая (BVAS = 14), подтвержден. Было рекомендовано продолжить лечение под наблюдением ревматолога с постепенным снижением дозы метилпреднизолона с 12 до 8 таблеток, с сохранением терапии бенрализумабом, на фоне чего к началу

мая 2021 г. при контроле клинического анализа крови уровень эозинофилов снизился до 0%, а описываемые в марте 2021 г. симптомы полностью купировались. Однако прием больших доз ГКС осложнился разрывом ахилловых сухожилий с обеих сторон в июне 2021 г., что потребовало длительной иммобилизации нижних конечностей, что снизило качество жизни пациента.

Летом 2021 г. после контрольного обследования пульмонологом констатирован удовлетворительный контроль течения БА, лабораторно стойкая анэозинофилия. С учетом пересмотра диагноза БА тяжелого течения на ЭГПА была рекомендована замена иммунобиологического препарата бенрализумаба на меполизумаб в соответствии с действующими показаниями в инструкции по применению препарата. В последующем пациент получал меполизумаб в дозе 300 мг один раз в месяц. На фоне коррекции терапии сохранялось стабильное самочувствие и удовлетворительный контроль над течением как ЭГПА, так и БА.

При контрольном обследовании в сентябре 2021 г. в клиническом анализе крови сохранялась стойкая анэозинофилия, уровень СРБ в норме, в общем анализе мочи белок 0,1 г/л, эритроциты 7–9 в п/з. К ноябрю 2021 г. на фоне продолжения приема меполизумаба доза метилпреднизолона была постепенно снижена до 4 мг/сут. Прием базисной противовоспалительной ингаляционной терапии не корректировался, сохранялся удовлетворительный контроль течения БА. Активность ЭГПА по BVAS = 0.

В январе-феврале 2022 г. пациент перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с объемом поражения легких 54%, что потребовало госпитализации. Базисная терапия не отменялась, была увеличена поддерживающая доза метилпреднизолона до 16 мг/сут. После регресса кислородозависимости и выписки пациента проводилось постепенное снижение поддерживающей дозы системных ГКС. При контрольном осмотре пульмонолога в мае 2022 г. констатирован удовлетворительный контроль течения как БА, так и ЭГПА с минимизацией поддерживающей дозы метилпреднизолона до 4 мг/сут, лабораторно без регресса эозинофилии, КТ-контроль – отчетливый регресс КТ-изменений вирусного генеза.

Данный клинический случай интересен постепенным развертыванием полной клинической и лабораторной картины ЭГПА, отражающим объективные сложности своевременной верификации диагноза в реальной клинической практике. В описанном случае эозинофилия периферической крови требовала проведения расширенной дифференциальной диагностики и регулярного контроля на предмет рецидивирования криптококкоза. Представляет интерес успешный опыт многомесячного применения бенрализумаба у пациента с тяжелой БА, что сопровождалось достижением удовлетворительного контроля течения заболевания и стойкой анэозинофилией. Манифестация ЭГПА развилась на фоне комплексной терапии, сопровождалась рецидивом эозинофилии, появлением системных проявлений при сохранении контроля течения БА, что, вероятно, объяснялось эффективностью проводимой генно-инженерной биологической терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами в ходе наблюдательного исследования данные отражают возможность улучшения клинического состояния пациентов с ТБА в реальной клинической практике и подтверждают эффективность применения бенрализумаба, полученную в РКИ. Уменьшение показателя ACQ-5, значимый прирост ОФВ<sub>1</sub> и регресс эозинофилии после назначения бенрализумаба были установлены в исследованиях SIROCCO и CALIMA [11, 12, 14]. По данным одного из первых исследований в условиях реальной клинической практики по применению бенрализумаба при эозинофильной ТБА продемонстрировано снижение количества эозинофилов в крови с  $814,7 \pm 292,3$  клеток/мкл в исходном состоянии до  $51,3 \pm 97,5$  клеток/мкл уже через 4 нед. после первой инъекции [19]. По нашим данным, уже в первые месяцы терапии уровень эозинофилов снизился у всех пациентов и у подавляющего большинства (83%) не превышал 100 клеток/мкл. Это отражает механизм действия бенрализумаба, связанный с антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью. Стойкость данного эффекта в течение года терапии у большинства наблюдаемых пациентов также согласуется с литературными данными. При этом к окончанию года наблюдения 4 пациентов (22%) мы фиксировали повышение уровня эозинофилов крови  $> 150$  клеток/мкл, что, вероятно, объясняется эффектом «ускользания», что не сопровождалось клиническим ухудшением.

Помимо улучшения контроля БА, клинически важной конечной точкой является уменьшение частоты обострений заболевания. Наши данные свидетельствуют о практически пятикратном снижении частоты обострений БА по группе наблюдаемых при применении бенрализумаба в реальной клинической практике. При этом у 61% пациентов данная терапия привела к полному отсутствию обострений, требовавших курса системных ГКС, за период наблюдения. Эти данные отражают даже несколько лучший эффект данной терапии в сравнении с рядом исследований. Так, по данным исследований CALIMA и SIROCCO, продемонстрировано снижение частоты обострений БА при приеме бенрализумаба на 28 и 51% соответственно [11, 12]. По данным исследования 2021 г. J.E. Kavanagh et al. (n = 131), выявлено снижение числа обострений БА с  $4,92 \pm 3,35$  до  $1,34 \pm 1,71$  в год, у 57% не зафиксировано ни одного обострения за 1 год терапии бенрализумабом, при этом у 38,46% больных не зафиксировано ни одного эпизода обострения БА [20].

В наше исследование вошли только два пациента со стероидозависимой ТБА, что не позволяет достоверно судить о стероидсберегающем эффекте бенрализумаба. Тем не менее улучшение контроля БА позволило нам полностью отменить прием системных ГКС у одного пациента, а у второго существенно уменьшить поддерживающую дозу метилпреднизолона. Это соответствует данным клинического исследования III фазы ZONDA [21], показавшего снижение дозы системных ГКС при терапии бенрализумабом: после 28-недельного периода у 50% пациентов удалось полностью прекратить прием препаратов без ухудшения контроля над БА.

Клинический пример 1 отражает «стабилизирующее» влияние бенрализумаба на исходно агрессивное течение хронического полипозного риносинусита у пациента с аспириновой БА (быстрое рецидивирование процесса после полипэктомии с интракраниальным распространением), которое наблюдалось наряду с улучшением течения БА. Накапливающиеся данные реальной клинической практики, наряду с уже опубликованными, по эффективности бенрализумаба при полипозном риносинусите могут послужить основой для расширения показаний к назначению данного вида терапии [15].

Клинический случай 2 отражает успешный опыт многомесячного применения бенрализумаба у пациента с тяжелой гиперэозинофильной БА, что сопровождалось удовлетворительным контролем заболевания и стойкой анэозинофилией. При этом манифестация ЭГПА развилась на фоне комплексной терапии, сопровождалась рецидивом эозинофилии, появлением системных проявлений при сохранении контроля течения БА. Это подтверждает эффективность современной генно-инженерной биологической терапии в лечении тяжелых форм БА и косвенно отражает эффективность бенрализумаба при ЭГПА, выявленную в условиях реальной клинической практики. Изменение схемы лечения пациента и перевод с приема бенрализумаба на меполизумаб в дозировке 300 мг/мес, зарегистрированные для лечения ЭГПА, проведены в соответствии с современными рекомендациями по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов [22], что, однако, не изменило клиническое течение заболевания.

По литературным данным продемонстрированы возможности стероидсберегающего эффекта меполизумаба в реальной клинической практике [23], однако вопрос о возможности полной отмены системных ГКС при ЭГПА в настоящее время остается открытым. В клиническом исследовании MIRRA [24] по применению меполизумаба при ЭГПА часть пациентов остались на монотерапии генно-инженерным биологическим препаратом, однако

имеющиеся сведения о том, что у пациентов могут вырабатываться антитела, нейтрализующие активность меполизумаба, требуют дальнейших исследований для определения тактики в отношении возможности отмены иммуносупрессивных препаратов (СГКС, цитостатические средства) при лечении ЭГПА с применением меполизумаба.

Выявленная нами клиническая эффективность бенрализумаба (у пациента стойко сохранялся хороший контроль БА на протяжении всего периода применения препарата и контроль гиперэозинофильного синдрома) согласуется с опубликованными данными [25] об эффективности бенрализумаба при ЭГПА, даже превосходящей меполизумаб. Возможно, это связано с особенностями механизма действия препарата – антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью, реализуемой лимфоцитами натуральными киллерами. В результате наблюдения нами получены данные, отражающие клиническую эффективность и положительные эффекты бенрализумаба на течение ЭГПА, манифестировавшего клиникой ТБА.

## ВЫВОДЫ

В реальной клинической практике показано, что включение бенрализумаба в комплексную терапию эозинофильной ТБА приводит к значимому улучшению контроля над заболеванием, улучшению параметров бронхиальной проводимости, значительному снижению эозинофилии крови и сокращению числа обострений. При этом получены данные, свидетельствующие о стабилизирующем влиянии данной терапии на течение полипозного процесса и положительных эффектах на течение ЭГПА, манифестировавшего клиникой ТБА, что позволит в будущем расширить показания к применению бенрализумаба после проведения необходимых дополнительных исследований. MC

Поступила / Received 28.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2022

Принята в печать / Accepted 15.10.2022

## Список литературы / References

1. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341–358. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izumova G.V. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2018;28(3):341–358. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>.
2. 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>. Kniajeskaia 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. *Meditinskii Sovet*. 2020;(17):9–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-9-16>.
3. Ray A., Raundhal M., Oriss T.B., Ray P., Wenzel S.E. Current concepts of severe asthma. *J Clin Invest*. 2016;126(7):2394–2403. <https://doi.org/10.1172/JCI84144>.
4. Buhl R., Humbert M., Bjermer L., Chanez P., Heaney L.G., Pavord I. et al.; Expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700634. <https://doi.org/10.1183/13993003.00634-2017>.
5. 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. <https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>.
6. 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. 114 с. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359>. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasilyeva O.S., Geppe N.A. et al. *Bronchial asthma: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 114 p. (In Russ.) Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359>.
7. Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V., Henket M., Manise M., Seidel L., Louis R. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2014;44(1):97–108. <https://doi.org/10.1183/09031936.00201813>.
8. Agache I., Beltran J., Akdis C., Akdis M., Canelo-Aybar C., Canonica G.W. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAAI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023–1042. <https://doi.org/10.1111/all.14221>.
9. Ненашева 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. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>. Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N., Fedosenko S.V., Emel'yanov 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>.

10. Dahlén S.E. Asthma phenotyping: noninvasive biomarkers suitable for bedside science are the next step to implement precision medicine. *J Intern Med.* 2016;279(2):205–207. <https://doi.org/10.1111/joim.12466>.
11. 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-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115–2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1).
12. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P., Korn S., Ohta K., Lommatzsch M. et al.; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  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(10056):2128–2141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8).
13. Sehmi R., Lim H.F., Mukherjee M., Huang C., Radford K., Newbold P. et al. Benralizumab attenuates airway eosinophilia in prednisone-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1529–1532.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.008>.
14. 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30344-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30344-2).
15. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M.Y., Gevaert P., Heffler E., Hopkins C. et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1309–1317.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.030>.
16. Korn S., Bourdin A., Chupp G., Cosio B.G., Arbetter D., Shah M., Gil E.G. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(12):4381–4392.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.058>.
17. Menzies-Gow A., Gurnell M., Heaney L.G., Corren J., Bel E.H., Maspero J. et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(1):47–58. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00352-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00352-0).
18. Chung Y., Katial R., Mu F., Cook E.E., Young J., Yang D. et al. Real-world effectiveness of benralizumab: Results from the ZEPHYR 1 Study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;128(6):669–676.e6. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.02.017>.
19. Pelaia C., Busceti M.T., Vatrella A., Rago G.F., Crimi C., Terracciano R., Pelaia G. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: Assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:101830. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2019.101830>.
20. Kavanagh J.E., Hearn A.P., Dhariwal J., d'Ancona G., Douiri A., Roxas C. et al. Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest.* 2021;159(2):496–506. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2083>.
21. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F., Bourdin A., Lugogo N.L., Kuna P. et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2448–2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>.
22. Бекетова Т.В., Попов И.Ю., Бабак В.В. Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и Фондом васкулитов. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):684–692. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-684-692>.
23. Бекетова Т.В., Попов И.Ю., Бабак В.В. Review of guideline for the management of ANCA-associated vasculitis, presented in 2021 by the American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):684–692. (In Russ.) <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-684-692>.
24. Lugogo N., Domingo C., Chanez P., Leigh R., Gilson M.J., Price R.G. 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. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.07.010>.
25. Wechsler M.E., Akuthota P., Jayne D., Khoury P., Klion A., Langford C.A. et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1921–1932. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702079>.
26. Menzella F., Galeone C., Ghidoni G., Ruggiero P., Capobelli S., Simonazzi A. et al. Successful treatment with benralizumab in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refractory to mepolizumab. *Multidiscip Respir Med.* 2021;16(1):779. <https://doi.org/10.4081/mrrm.2021.779>.

#### Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – Серeda В.П., Свиридо Д.А.

Написание текста – Серeda В.П., Комаров М.В.

Сбор и обработка материала – Серeda В.П., Свиридо Д.А., Комаров М.В., Смольская О.А.

Редактирование – Серeda В.П.

#### Contribution of authors:

Study concept and design – Vitaliy P. Sereda, Dmitriy A. Svirido

Text development – Vitaliy P. Sereda, Mikhail V. Komarov

Collection and processing of material – Vitaliy P. Sereda, Dmitriy A. Svirido, Mikhail V. Komarov, Olga A. Smulskaya

Editing – Vitaliy P. Sereda

#### Информация об авторах:

**Серeda Виталий Петрович**, д.м.н., доцент, заместитель главного врача по стационарной медицинской помощи, врач-пульмонолог, ООО «Мой медицинский центр»; 191186, Россия, Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6а; старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; [vsereda@sogaz-clinic.ru](mailto:vsereda@sogaz-clinic.ru)

**Свиридо Дмитрий Александрович**, заведующий пульмонологическим отделением, Городская больница №26; 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2; [teratology@mail.ru](mailto:teratology@mail.ru)

**Комаров Михаил Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; 7\_line@mail.ru

**Смольская Ольга Александровна**, к.м.н., врач-ревматолог, Клиническая ревматологическая больница №25; 190068, Россия, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30; доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; [olgasmul@yandex.ru](mailto:olgasmul@yandex.ru)

#### Information about the authors:

**Vitaliy P. Sereda**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Chief Physician for Inpatient Care, Pulmonologist, LLC “My Medical Center”; 1/6a, Cheboksarskiy Lane, St Petersburg, 191186, Russia; Senior Lecturer, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; [vsereda@sogaz-clinic.ru](mailto:vsereda@sogaz-clinic.ru)

**Dmitriy A. Svirido**, Head of the Pulmonology Department, Saint-Petersburg City Hospital No. 26; 2, Kostyushko St., St Petersburg, 290068, Russia; [teratology@mail.ru](mailto:teratology@mail.ru)

**Mikhail V. Komarov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; 7\_line@mail.ru

**Olga A. Smulskaya**, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, Clinical Rheumatology Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya St., St Petersburg, 190068, Russia; Associate Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; [olgasmul@yandex.ru](mailto:olgasmul@yandex.ru)