

Эффективность анти-IL-5R α -терапии у пациентов с T2-воспалительными заболеваниями дыхательных путей в реальной клинической практике

V.B. Naumova^{1✉}, nika.naumova@gmail.com, E.K. Belyukov¹, K.A. Zykov^{2,3}, O.P. Kovtun¹, T.S. Lepeshkova¹, O.G. Smolenskaya¹, G.A. Bykova¹, V.I. Troshina¹, A.N. Mineeva¹

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

³ Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. В настоящее время данных об эффективности и безопасности таргетных препаратов, направленных на T2-воспаление, в реальной практике недостаточно.

Цель. Оценить эффективность бенрализумаба у пациентов с T2-воспалительными заболеваниями дыхательных путей в реальной клинической практике и выявить предикторы положительного ответа на терапию.

Материалы и методы. Проанализированы данные пациентов из регистра Свердловской области с неаллергической эозинофильной ($n = 32$) и смешанной ($n = 6$) тяжелой астмой, получавших бенрализумаб. Основными конечными точками выбраны снижение доли пациентов, нуждавшихся в системных глюкокортикостероидах (СГКС), и доля больных с хорошим ответом на терапию по шкале BARS. Также оценивались динамика контроля над астмой (АСТ), объем базисной терапии, частота обострений, вызовы скорой медицинской помощи и госпитализации, ОФВ1 и количество эозинофилов крови, качество жизни по AQLQ, SNOT-22 и ВАШ. Контрольные визиты проводились исходно, через 4 и 12 мес. приема бенрализумаба. Проведен анализ предикторов хорошего ответа на терапию бенрализумабом.

Результаты. За 12 мес. терапии бенрализумабом доля пациентов, нуждавшихся в СГКС, снизилась на 81,8%. По шкале BARS хороший ответ на терапию показали 69,6% пациентов ($n = 16$), удовлетворительный – 21,7% ($n = 5$), недостаточный – 8,7% ($n = 2$). Значимая положительная динамика наблюдалась по уровню контроля, объему терапии (ИГКС, ДДБА, БДБЛ), частоте обострений и госпитализаций, ОФВ1 и количеству эозинофилов крови, опросникам AQLQ, SNOT-22 и ВАШ. У пациентов с недостаточным ответом на бенрализумаб выявлена исходная высокая эозинофилия крови.

Выводы. В реальной клинической практике бенрализумаб улучшает контроль над тяжелой астмой, снижает частоту обострений на фоне отмены СГКС и снижения объема базисной терапии, улучшает функцию дыхания, качество жизни, а также уменьшает назальную симптоматику у пациентов с сопутствующими воспалительными заболеваниями носа. Возможным предиктором недостаточного ответа на бенрализумаб выявлена исходная высокая эозинофилия (>2330 кл/мкл).

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, таргетная терапия, генно-инженерные биологические препараты, бенрализумаб

Для цитирования: Наумова ВВ, Бельтюков ЕК, Зыков КА, Ковтун ОП, Лепешкова ТС, Смоленская ОГ, Быкова ГА, Трошина ВИ, Минеева АН. Эффективность анти-IL-5R α -терапии у пациентов с T2-воспалительными заболеваниями дыхательных путей в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(20):40–50. <https://doi.org/10.21518/ms2024-499>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of anti-IL-5R α -therapy in patients with T2-inflammatory airway diseases in real clinical practice

Veronika V. Naumova^{1✉}, nika.naumova@gmail.com, Evgeny K. Beltyukov¹, Kirill A. Zykov^{2,3}, Olga P. Kovtun¹, Tatiana S. Lepeshkova¹, Olga G. Smolenskaya¹, Galina A. Bykova¹, Viktoriia I. Troshina¹, Alyona N. Mineeva¹

¹ Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

³ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. There is insufficient data on effectiveness and safety of targeted drugs aimed at T2 inflammation in real-life practice.

Aim. To evaluate benralizumab effectiveness in patients with T2-inflammatory airway diseases in real-life clinical practice and to identify predictors of a positive response to therapy.

Materials and methods. Patients' data from Sverdlovsk region registry with non-allergic eosinophilic ($n = 32$) and mixed ($n = 6$) severe asthma received benralizumab were analyzed. Reduction in proportion of patients requiring systemic GCS and proportion of patients with a good response to therapy according to BARS were the main endpoints. Dynamics in ACT score, basic therapy, asthma exacerbations frequency, emergency calls and hospitalizations, FEV1 and eosinophil blood count, scores in AQLQ, SNOT-22 and VAS were also evaluated. Control visits were conducted at baseline, after 4 and 12 months of benralizumab administration. Analysis of good response predictors to benralizumab was performed.

Results. Over 12 months of benralizumab therapy, the proportion of patients requiring systemic GCS decreased by 81.8%. According to BARS, a good response to therapy was demonstrated by 69.6% of patients ($n = 16$), satisfactory – 21.7% ($n = 5$), and insufficient – 8.7% ($n = 2$). Significant positive dynamics were observed in asthma control level, therapy volume (doses of inhaled GCS, intake of LABA, SABA), frequency of asthma exacerbations and hospitalizations, FEV1 and eosinophil blood count, AQLQ, SNOT-22 and VAS questionnaires. Patients with insufficient response to benralizumab had high initial blood eosinophilia.

Conclusions. In real clinical practice, benralizumab improves asthma control, reduces frequency of asthma exacerbations even in discontinuation of SGCS and reduction of basic therapy, improves lung function, quality of life, and reduces nasal symptoms in patients with concomitant inflammatory nasal diseases. A possible predictor of insufficient response to benralizumab was high initial eosinophilia (>2330 cells/ μ l).

Keywords: severe bronchial asthma, targeted therapy, genetically engineered biological drugs, benralizumab

For citation: Naumova VV, Beltyukov EK, Zykov KA, Kovtun OP, Lepeshkova TS, Smolenskaya OG, Bykova GA, Troshina VI, Mineeva AN. Effectiveness of anti-IL-5R α -therapy in patients with T2-inflammatory airway diseases in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):40–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-499>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время эозинофильное воспаление является у 50% больных, страдающих бронхиальной астмой [1], а эозинофильная астма как наиболее распространенный подтип тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) встречается в 80% случаев данного заболевания [2]. Помимо прочего, постепенно возрастающее количество эозинофилов в мокроте и крови свидетельствует о неконтролируемом течении астмы, что вызывает более выраженное снижение функции легких и увеличение частоты обострений [3–5]. Поэтому ТБА на сегодняшний день является серьезным медицинским вызовом, требующим поиска эффективных и безопасных методов лечения.

Бенрализумаб представляет собой препарат афукозилирующих антиэозинофильных моноклональных антител к α -субъединице рецептора интерлейкина-5. Бенрализумаб вызывает прямое, быстрое и почти полное истощение эозинофилов за счет усиления антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности – явления, в результате которого натуральные киллеры индуцируют апоптоз эозинофилов [6–8]. Особенность механизма действия бенрализумаба отличает его от прочих генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибирующих непосредственно интерлейкин-5 [9]. Учитывая широкий профиль эффективности бенрализумаба у пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой с эозинофильным воспалением [10–12], данный препарат представляет собой перспективное средство для улучшения качества жизни пациентов и снижения частоты обострений заболевания.

В предложенной статье проведена оценка эффективности бенрализумаба в лечении пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, сопутствующими Т2-воспалительными заболеваниями полости носа и околоносовых пазух, в основе которых лежит эозинофильное воспаление, а также определены перспективы использования данного препарата в клинической практике.

Цель – оценить эффективность терапии бенрализумабом у больных с Т2-воспалительными заболеваниями дыхательных путей в реальной клинической практике и выявить предикторы положительного ответа на терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное одноцентровое исследование эффективности анти-IL-5R α ГИБП в связанных совокупностях без контрольной группы.

Набор пациентов осуществлялся с 2019 г. по декабрь 2023 г., анализ базы данных – в августе 2024 г. В исследование были включены больные территориального регистра ТБА Свердловской области, страдающие неаллергической эозинофильной и смешанной ТБА, получающие бенрализумаб. Предварительно каждым пациентом было подписано информированное согласие на участие в научной работе. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Критериями не включения в исследование явились возраст младше 18 лет, аллергический фенотип ТБА, ожидаемая продолжительность терапии менее 12 мес., тяжелые сопутствующие заболевания (нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

III и IV функционального класса, хроническая болезнь почек С4 и С5 стадий, цирроз печени, подозрение на онкологические заболевания или верифицированные онкологические заболевания, туберкулез).

При включении пациентов в регистр проводилось фенотипирование ТБА. Аллергическому фенотипу соответствовали пациенты с ранним дебютом бронхиальной астмы (БА), клинически значимыми реакциями на аллергены, подтвержденными методами аллергообследования (кожные пробы и специфические IgE). Неаллергический эозинофильный фенотип определялся при позднем дебюте БА, отсутствии доказанных методами аллергообследования значимых реакций на аллергены, эозинофилии периферической крови ≥ 150 кл/мкл, наличии сопутствующих хронического риносинусита с полипами носа (ХРСсПН) +/- гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Смешанный фенотип ТБА включал совокупность доказанной аллергии и эозинофилии крови ≥ 300 кл/мкл. Дополнительными признаками смешанной ТБА были наличие аллергического ринита (АР) и/или ХРСсПН, гиперчувствительности к НПВП.

Бенрализумаб назначался подкожно 30 мг 1 раз в 4 нед. первые 3 инъекции, далее 1 раз в 8 нед.

Оценка эффективности терапии бенрализумабом проводилась в контрольные точки: исходный визит, мес. 4 и мес. 12. Основные показатели эффективности: снижение доли пациентов, нуждающихся в назначении системных глюкокортикостероидов (СГКС), и доля пациентов с хорошим ответом на терапию по шкале BARS (Biologics Asthma Response Score). Расчет баллов по шкале BARS приведен в работе K. Milger et al. [13]. Дополнительно оценивались уровень контроля ТБА по АСТ-опроснику (Asthma Control Test), доля пациентов с неконтролируемой астмой, потребность в быстродействующих бронхолитиках (БДБЛ), объем базисной терапии (дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), прием антилейкотриеновых препаратов (АЛП) и длительнодействующих антихолинергических препаратов (ДДАХ), количество обострений БА и используемых по поводу обострений ресурсов здравоохранения (вызовы СМП (скорой медицинской помощи) и госпитализации из-за обострений астмы), лабораторно-функциональные показатели (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и количество эозинофилов периферической крови), оценка качества жизни у больных БА по опроснику AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) и у пациентов с назальной патологией по опроснику SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) и ВАШ (визуальная аналоговая шкала).

Анализ в подгруппах

Для выявления признаков-предикторов ответа на бенрализумаб проведено сравнение групп пациентов, имевших недостаточный и удовлетворительный + хороший ответ по шкале BARS. Группы сравнивались по возрасту пациентов, возрасту дебюта БА, индексу массы тела (ИМТ), наличию гиперчувствительности к НПВП и сопутствующей назальной патологии (АР, ХРСсПН, хронический риносинусит без полипов носа (ХРСбПН)), ОФВ₁ и количеству эозинофилов периферической крови.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей; 95% ДИ для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона.

Для сравнения 3 и более связанных групп по нормальному распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью F Фишера. Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в 2 связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

При сравнении 3 и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера – Имана с поправкой Холма.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих более 2 связанных совокупностей, выполнялось с помощью Q-критерия Кохрена. Апостериорный анализ проводился с помощью теста МакНемара с поправкой Холма.

Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% ДИ (ОШ; 95% ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейна – Энскомба.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На декабрь 2023 г. в регистре состояло 38 пациентов, получающих бенрализумаб. В данной группе преобладают женщины (86,8%, $n = 33$). Средний возраст пациентов составил $57,50 \pm 9,29$ года (95% ДИ 54,45–60,55). Неаллергический эозинофильный фенотип ТБА определен у 84,2% пациентов ($n = 32$), смешанный – у 15,8% ($n = 6$). Дебют БА в среднем состоялся в $42,18 \pm 13,96$ лет (95% ДИ 37,60–46,77). У 86,8% пациентов ($n = 33$) выявлены сопутствующие воспалительные заболевания носа. В структуре назальной патологии преобладал ХРСсПН – 57,9% ($n = 22$), ХРСбПН составил 26,3% ($n = 10$), АР – 15,8% ($n = 6$).

Гиперчувствительность к НПВП отмечалась у 42,1% ($n = 16$) пациентов. Среднее количество эозинофилов периферической крови было 927,00 кл/мкл (Q1–Q3: 541,00–1260,00). Значение ОФВ₁ в среднем находилось на уровне $63,92 \pm 24,81\%$ (95% ДИ 52,63–75,22) (табл. 1).

● **Таблица 1.** Характеристика больных тяжелой бронхиальной астмой с неаллергическим эозинофильным компонентом, получавших бенрализумаб

● **Table 1.** Characteristics of patients with severe bronchial asthma with nonallergic eosinophilic component receiving benralizumab

Показатели	Значение
Женщины, n (%)	33 (86,8)
Мужчины, n (%)	5 (13,2)
Средний возраст, лет, $M \pm SD$ (95% ДИ)	$57,50 \pm 9,29$ (54,45–60,55)
Средний возраст дебюта БА, лет, $M \pm SD$ (95% ДИ)	$42,18 \pm 13,96$ (37,60–46,77)
Неаллергический эозинофильный фенотип ТБА, n (%)	32 (84,2)
Смешанный фенотип ТБА, n (%)	6 (15,8)
ИМТ, $кг/м^2$, $M \pm SD$ (95% ДИ)	$28,29 \pm 5,04$ (26,63–29,94)
Наличие АР, n (%)	6 (15,8)
Наличие ХРСсПН, n (%)	22 (57,9)
Наличие ХРСбПН, n (%)	10 (26,3)
Наличие атопического дерматита, n (%)	2 (5,3)
Наличие гиперчувствительности к НПВП, n (%)	16 (42,1)
Общий IgE, МЕ/л, Ме (Q1–Q3)	149,80 (46,17–434,35)
Фадиа топ, РАУ/л, Ме (Q1–Q3)	0,09 (0,03–0,67)
Эозинофилы периферической крови, кл/мкл, Ме (Q1–Q3)	927,00 (541,00–1260,00)
ОФВ ₁ , %, $M \pm SD$ (95% ДИ)	$63,92 \pm 24,81$ (52,63–75,22)

Примечание. ДИ – доверительный интервал, БА – бронхиальная астма, ТБА – тяжелая бронхиальная астма, ИМТ – индекс массы тела, АР – аллергический ринит, ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа, ХРСбПН – хронический риносинусит без полипов носа, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду.

Из 38 пациентов, получавших бенрализумаб, 24 пациента успели пройти визит мес. 12 к моменту анализа базы данных. Поэтому в анализ «до – после» вошли данные 24 пациентов.

До начала терапии бенрализумабом 12,5% ($n = 3$) пациентов получали СГКС постоянно (средняя доза составила 10 мг по преднизолону), 79,2% ($n = 19$) – курсами, 8,3% ($n = 2$) – не нуждались в назначении СГКС. К 12-му мес. терапии 2 пациента, исходно принимавшие СГКС на постоянной основе, смогли отменить СГКС. Одна пациентка, перенесшая новую коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, была вынуждена начать прием преднизолона в дозе 10 мг/сут. Доля пациентов, принимавших СГКС курсами при обострениях БА, снизилась за год терапии бенрализумабом с 79,2 ($n = 19$) до 12,5% ($n = 3$). В целом снижение доли пациентов, нуждавшихся в СГКС (на постоянной основе и курсами) составило 81,8% (рис. 1).

Через 12 мес. приема бенрализумаба по шкале BARS хороший ответ на терапию показали 69,6% пациентов ($n = 16$), удовлетворительный – 21,7% ($n = 5$), недостаточный – 8,7% ($n = 2$).

Количество баллов по АСТ-тесту увеличилось с 10,50 балла (Q1–Q3: 8,00–15,00) исходно до 21 балла (Q1–Q3: 18,00–24,25) на 4-м мес., до 23 баллов (Q1–Q3: 20,75–24,00) на 12-м мес. терапии ($p < 0,001$) (рис. 2).

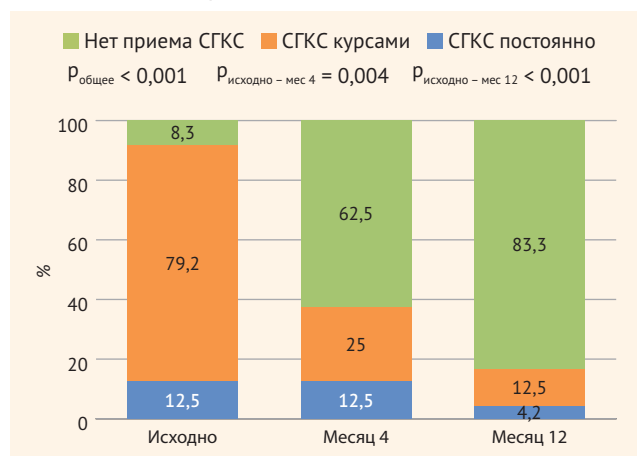
Доля неконтролируемой ТБА статистически значимо уменьшилась с 95,8 исходно до 20,8% на 12-м мес. Доля пациентов, частично и хорошо контролирующей астму, к концу года терапии составила 79,1% ($p < 0,001$) (рис. 3).

Потребность в БДБЛ уже на 4-м мес. снизилась с исходных 22,75 (Q1–Q3: 6,38–37,62) до 2,00 (Q1–Q3: 0,00–9,62) доз на пациента в нед. Через год таргетной терапии потребность в БДБЛ составила 0,00 (Q1–Q3: 0,00–12,25) доз на пациента в нед. ($p < 0,001$) (рис. 4).

Поддержание достигнутого контроля над БА к концу 12-го мес. терапии бенрализумабом сопровождалось снижением объема базисной терапии. Исходно 33,3% ($n = 8$) пациентов получали высокие дозы ИГКС и 66,7%

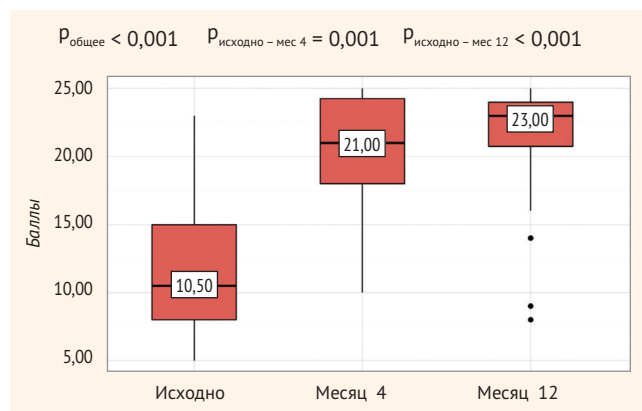
● **Рисунок 1.** Динамика приема системных глюкокортикоидов у пациентов, получавших бенрализумаб

● **Figure 1.** Dynamics of systemic glucocorticosteroids intake in patients receiving benralizumab



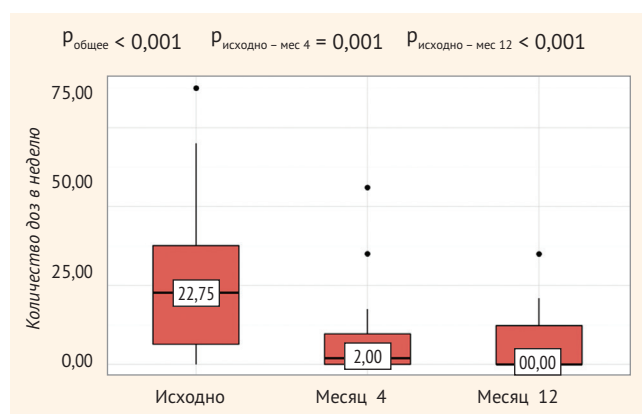
Примечание. СГКС – системные глюкокортикоиды.

- **Рисунок 2.** Динамика количества баллов по опроснику АСТ у пациентов, получавших бенрализумаб
- **Figure 2.** Dynamics of ACT questionnaire scores in patients receiving benralizumab



Примечание. АСТ – Asthma Control Test (тест по контролю астмы).

- **Рисунок 4.** Динамика потребности в быстродействующих бронхолитиках у пациентов, получавших бенрализумаб
- **Figure 4.** Dynamics of reliever demand in patients receiving benralizumab

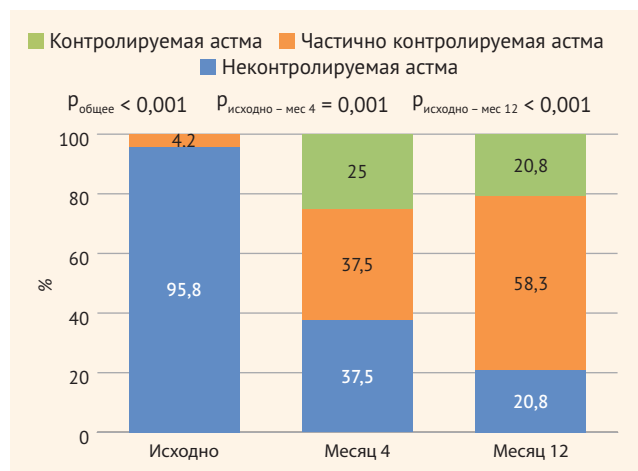


Примечание. АСТ – Asthma Control Test (тест по контролю астмы).

($n = 16$) – средние. Через год таргетной терапии доля пациентов, принимавших высокие дозы ИГКС, уменьшилась до 12,5% ($n = 3$), доля получавших средние дозы увеличилась до 75% ($n = 18$) ($p = 0,018$). За 12 мес. 3 пациента (12,5%) смогли перейти на низкие дозы ИГКС ($p_{\text{общее}} = 0,018$) (рис. 5). Доля пациентов, применявших АЛП, снизилась за год терапии бенрализумабом с 37,5 ($n = 9$) до 16,7% ($n = 4$), но без статистической значимости ($p = 0,097$) (рис. 6). Статистически значимое снижение наблюдалось в доле пациентов, испытывающих потребность в ДДАХ ($p = 0,045$). Исходно 41,7% исследуемых ($n = 10$) принимали ДДАХ, однако к 12-му мес. терапии доля пациентов, принимавших ДДАХ, уменьшилась до 16,7% ($n = 4$) (рис. 7).

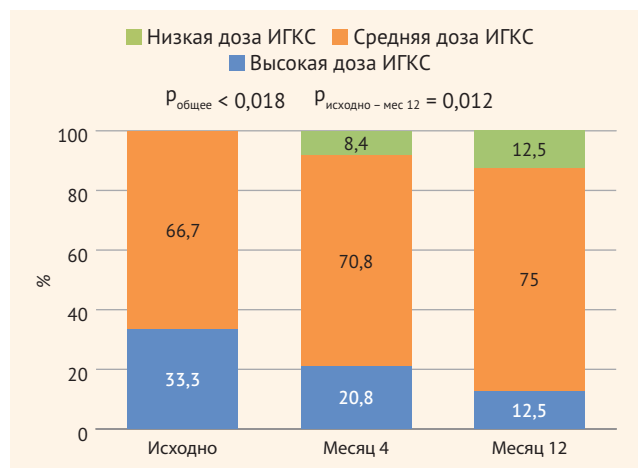
За год терапии бенрализумабом среднее количество обострений БА снизилось исходно с $3,29 \pm 3,92$ (95% ДИ 1,64–4,95) на пациента в год до $0,33 \pm 0,92$ (95% ДИ -0,05–0,72) ($p = 0,002$). Вследствие снижения количества обострений БА сократилось использование ресурсов здравоохранения. За 12 мес. таргетной терапии уменьшилось число вызовов СМП с $0,74 \pm 2,49$ (95% ДИ -0,34–1,82) до $0,13 \pm 0,34$ (95% ДИ -0,02–0,28) ($p = 0,259$) и госпитализаций с $0,67 \pm 0,76$

- **Рисунок 3.** Динамика уровня контроля над тяжелой астмой у пациентов, получавших бенрализумаб
- **Figure 3.** Dynamics of asthma control level in patients receiving benralizumab



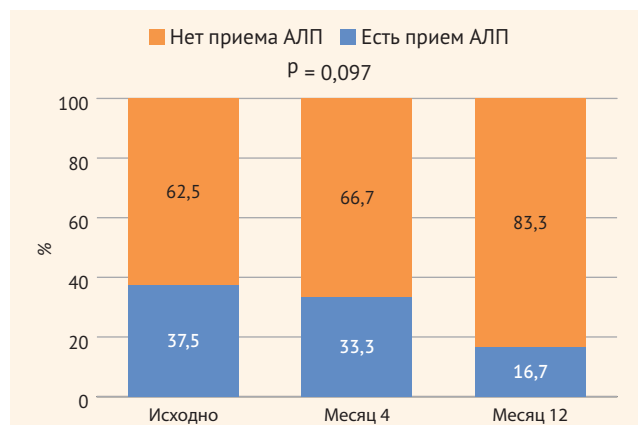
Примечание. СГКС – системные глюкокортикостероиды.

- **Рисунок 5.** Динамика доз ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов, получавших бенрализумаб
- **Figure 5.** Dynamics of inhaled GCS doses in patients receiving benralizumab



Примечание. СГКС – системные глюкокортикостероиды.

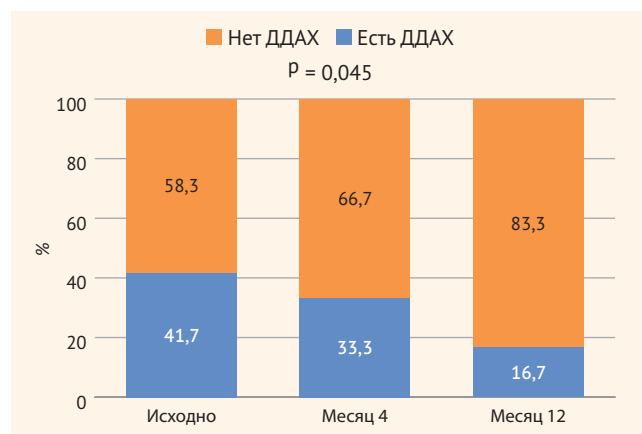
- **Рисунок 6.** Динамика приема антилейкотриенового препарата у пациентов, получавших бенрализумаб
- **Figure 6.** Dynamics of antileukotriene drugs intake in patients receiving benralizumab



Примечание. АЛП – антилейкотриеновые препараты.

● **Рисунок 7.** Динамика приема длительнодействующего антихолинергического препарата у пациентов, получавших бенрализумаб

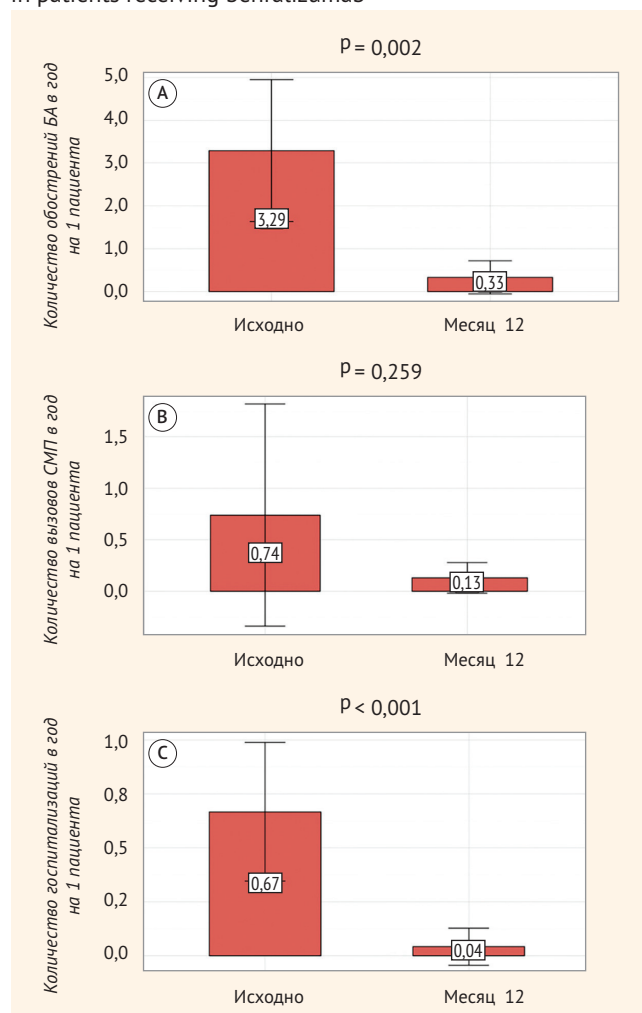
● **Figure 7.** Dynamics of long acting muscarinic antagonist intake in patients receiving benralizumab



Примечания. ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический препарат.

● **Рисунок 8.** Динамика обострений бронхиальной астмы (А), вызовов скорой медицинской помощи (В) и госпитализаций (С) у пациентов, получавших бенрализумаб

● **Figure 8.** Dynamics of asthma exacerbations (A), emergency calls (B) and hospitalizations (C) due to asthma exacerbations in patients receiving benralizumab



Примечание. БА – бронхиальная астма, СМП – скорая медицинская помощь.

(95% ДИ 0,35–0,99) до $0,04 \pm 0,20$ (95% ДИ -0,04–0,13) ($p < 0,001$) (рис. 8).

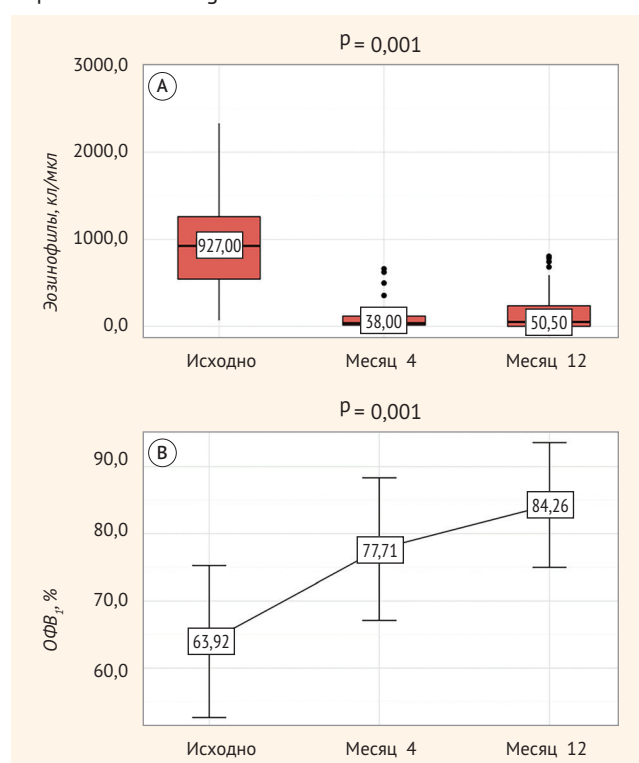
Статистически значимые улучшения наблюдались и по лабораторно-функциональным показателям. Анализ динамики количества эозинофилов в периферической крови позволил выявить снижение с 927,00 (Q1–Q3: 541,00–1260,00) до 38,00 кл/мкл (Q1–Q3: 13,50–117,50) уже на 4-м мес. терапии бенрализумабом, которое держалось на сопоставимом уровне до конца 1-го года терапии ($p < 0,001$). За 12 мес. таргетной терапии зарегистрировано увеличение ОФВ₁ исходно с $63,92 \pm 24,81$ (95% ДИ 52,63–75,22) до $84,26 \pm 20,38\%$ (95% ДИ 74,98–93,54) спустя 1 год от начала приема ГИБП ($p < 0,001$) (рис. 9).

Согласно результатам исследования, качество жизни пациентов по опроснику AQLQ и SNOT-22 за год терапии значительно улучшилось: средняя разница составила 1,94 и 18,06 балла соответственно ($p < 0,001$ для обоих показателей). Наблюдалось также снижение баллов по ВАШ, но без статистической значимости ($p = 0,098$) (рис. 10).

Проведен анализ возможных предикторов ответа на бенрализумаб. Группа пациентов с недостаточным ответом по шкале BARS сравнивалась с группой пациентов, имевших удовлетворительный и хороший ответ. Из всех рассмотренных показателей статистически значимое различие между группами выявлено по исходному уровню эозинофилов крови (табл. 2). В группе с недостаточным ответом эозинофилов исходно было значительно больше 2740,50 кл/мкл (2535,25–2945,75).

● **Рисунок 9.** Динамика количества эозинофилов периферической крови (А) и ОФВ₁ (В) у пациентов, получавших бенрализумаб

● **Figure 9.** Dynamics of blood eosinophils level (A) and FEV₁ (B) in patients receiving benralizumab



Примечание. ОФВ₁ – объем форсированного дыхания за первую секунду.

● **Таблица 2.** Сравнение характеристик групп пациентов с недостаточным и удовлетворительным + хорошим ответом на бенрализумаб по шкале BARS

● **Table 2.** Comparison of characteristics of patients groups with insufficient and fair + good response to benralizumab according to the BARS scale

Показатель		BARS		p
		Недостаточный ответ (n = 2)	Удовлетворительный + хороший ответ (n = 24)	
Возраст, лет, Ме (Q1–Q3)		59,00 (58,50–59,50)	55,00 (51,00–62,00)	0,827
Возраст дебюта БА, Ме (Q1–Q3)		52,00 (51,50–52,50)	46,00 (34,00–52,00)	0,382
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1–Q3)		28,84 (27,64–30,04)	29,32 (24,91–31,53)	0,913
Аллергический ринит, n (%)	Отсутствие	2 (100,0)	19 (90,5)	1,000
	Наличие	0 (0,0)	2 (9,5)	
ХРСсПН, n (%)	Отсутствие	1 (50,0)	10 (47,6)	1,000
	Наличие	1 (50,0)	11 (52,4)	
ХРСбПН, n (%)	Отсутствие	1 (50,0)	15 (71,4)	0,526
	Наличие	1 (50,0)	6 (28,6)	
Гиперчувствительность к НПВП, n (%)	Отсутствие	1 (50,0)	13 (61,9)	1,000
	Наличие	1 (50,0)	8 (38,1)	
Эозинофилы крови, кл/мкл, Ме (Q1–Q3)		2740,50 (2535,25–2945,75)	851,00 (530,00–1008,00)	0,022*
ОФВ ₁ , %, Ме (Q1–Q3)		55,00 (48,50–61,50)	67,00 (47,00–80,00)	0,512

Примечание. BARS – Biologics Asthma Response Score (шкала ответа на биологическую терапию астмы), БА – бронхиальная астма, ИМТ – индекс массы тела, ХРСсПН – хронический риносинусит с полипами носа, ХРСбПН – хронический риносинусит без полипов носа, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду.

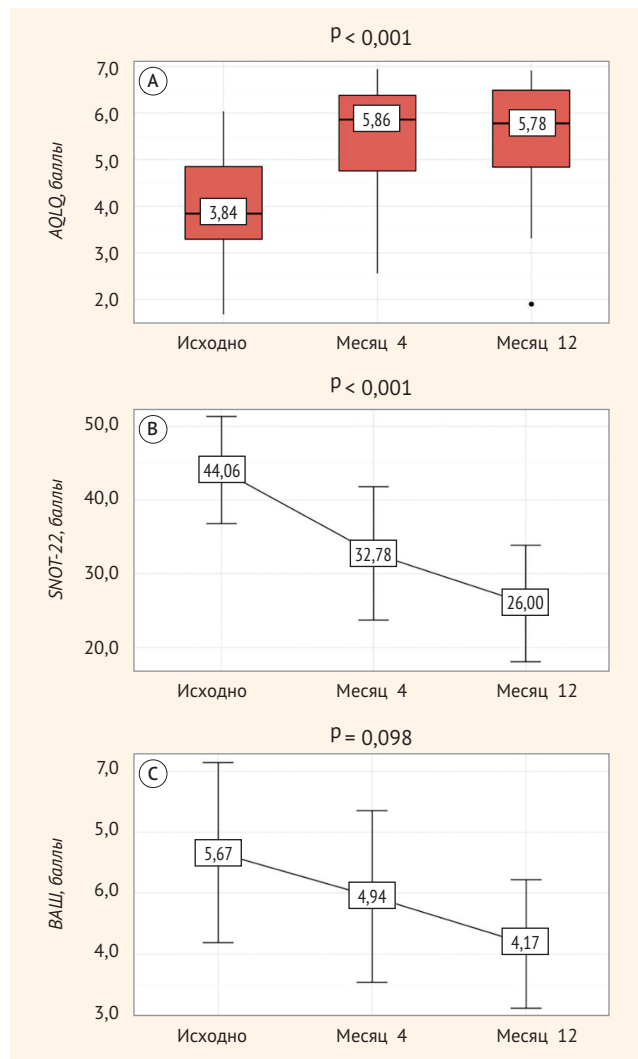
С учетом полученных данных для прогнозирования ответа на бенрализумаб проведен ROC-анализ (receiver operating characteristic). При оценке зависимости прогноза ответа на бенрализумаб от исходного количества эозинофилов периферической крови с помощью ROC-анализа была получена кривая, представленная на рис. 11. Площадь под ROC-кривой составила $1,000 \pm 0,000$ с 95% ДИ 1,000–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,022$).

Пороговое значение исходного количества эозинофилов периферической крови в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2330,000 (рис. 12). Удовлетворительный и хороший ответ на бенрализумаб по шкале BARS прогнозировался при значении исходного количества эозинофилов периферической крови ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0 и 100,0% соответственно (табл. 3).

В группе пациентов с хорошим + удовлетворительным ответом снижение эозинофилов периферической крови

● **Рисунок 10.** Динамика качества жизни по опроснику AQLQ (A), SNOT-22 (B), ВАШ (C) у пациентов, получавших бенрализумаб

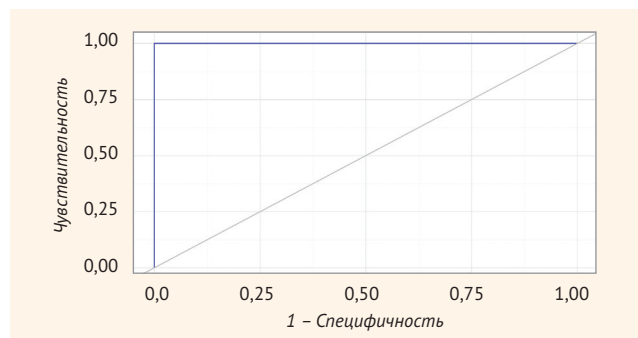
● **Figure 10.** Dynamics of quality of life according to questionnaires AQLQ (A), SNOT-22 (B), VAS (C) in patients receiving benralizumab



Примечание. AQLQ – опросник по качеству жизни у пациентов с бронхиальной астмой, SNOT-22 – опросник по качеству жизни у пациентов с заболеваниями носа и околоносовых пазух, ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

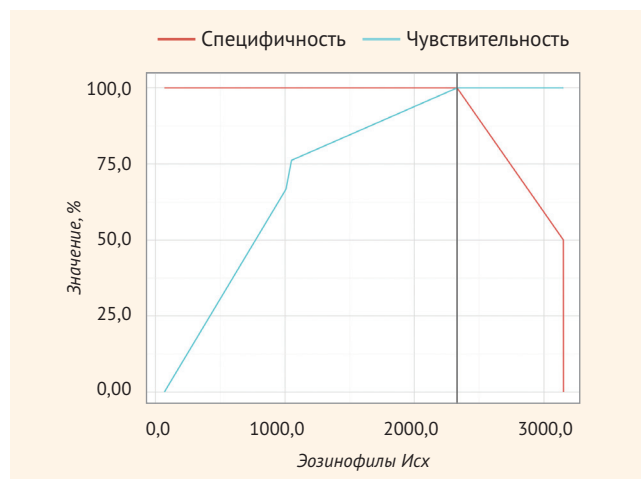
● **Рисунок 11.** ROC-кривая, характеризующая зависимость ответа на бенрализумаб по шкале BARS от исходного количества эозинофилов периферической крови

● **Figure 11.** ROC-curve characterizing the dependence of the response to benralizumab according to the BARS scale on the initial number of peripheral blood eosinophils



● **Рисунок 12.** Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений исходного количества эозинофилов периферической крови

● **Figure 12.** Analysis of sensitivity and specificity of the model depending on the threshold values of the initial number of eosinophils in peripheral blood



за 12 мес. терапии бенрализумабом произошло на 96,6% (с 645,00 [495,00–1029,50] до 22,00 кл/мкл [0,00–83,00]) ($p < 0,001$). В группе с недостаточным ответом наблюдалось снижение эозинофилов на 83,8% (с 2740,50 [2535,25–2945,75] до 443,50 кл/мкл [273,25–613,75]) ($p = 0,135$).

За время наблюдения пациентов в регистре при назначении бенрализумаба из 38 пациентов нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 19 пациентов (50,0%). Наблюдались следующие НЯ: неэффективность терапии ($n = 6$), повышение температуры тела ($n = 5$), сыпь (не волдырного типа) и зуд вне места инъекции ($n = 2$), общая слабость ($n = 2$), артралгии ($n = 2$), миалгии ($n = 2$), головокружение ($n = 2$), повышение артериального давления (АД) ($n = 1$), крапивница ($n = 1$), сонливость ($n = 1$), тошнота ($n = 1$), боль в горле ($n = 1$), боль в животе ($n = 1$). Причинами отмены бенрализумаба были 6 случаев неэффективности терапии (по ТБА $n = 2$, по сопутствующему ХРСсПН $n = 2$, по ТБА + ХРСсПН $n = 2$), 1 случай крапивницы, 1 случай сыпи и зуда вне места инъекции, 1 случай отказа пациента по личным причинам.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе мы показали эффективность однолетней анти-IL-5 α -терапии бенрализумабом у пациентов с неаллергической эозинофильной и смешанной (неаллергической эозинофильной + аллергической) ТБА в реальной клинической практике.

Половозрастной состав нашей группы пациентов (женщины составили 86,8%, средний возраст $57,50 \pm 9,29$ года (95% ДИ 54,45–60,55)), получавших бенрализумаб, соответствует общемировой практике. Как в рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ), так и в исследованиях реальной клинической практики преобладают женщины от 58 до 84,6%, средний возраст пациентов 45,3–63,8 года [14–21]. Возраст дебюта БА в исследованиях может колебаться от 36,1 [19] до 61,3 лет [17].

● **Таблица 3.** Пороговые значения исходного количества эозинофилов периферической крови

● **Table 3.** Threshold values of the initial number of eosinophils in peripheral blood

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
3151,00	100,0	50,0	95,5	100,0
2330,00	100,0	100,0	100,0	100,0
1051,00	76,2	100,0	100,0	28,6
1008,00	66,7	100,0	100,0	22,2

Примечание. PPV – позитивная предиктивная ценность, NPV – негативная предиктивная ценность.

Более молодой возраст дебюта астмы у пациентов скорее всего связан с включением пациентов с аллергическим компонентом. Так, например, в исследовании ZEPHYR средний возраст пациентов составил 45,3 года и у 77,5% пациентов был сопутствующий аллергический ринит [15]. В исследовании, проведенном М. Basagana et al., средний возраст пациентов и средний возраст дебюта БА в группе бенрализумаба составили 63,8 и 61,3 года соответственно, а сопутствующие аллергические состояния составляли небольшой процент случаев (пищевая аллергия и атопический дерматит по 4,2%) и уровень исходного общего IgE был значимо ниже (329 кЕ/л), чем в группе омализумаба (713 кЕ/л) [17].

За 12 мес. терапии мы получили снижение доли пациентов, нуждавшихся в СГКС, на 81,8%. Результаты нашего исследования полностью согласуются с данными других авторов. Так, снижение доли пациентов, нуждавшихся в СГКС до начала терапии бенрализумабом, наблюдалось в работе С. Pelaia et al. с 72 до 20% [18] и в работе В. Spasato et al. с 71,6 до 23,2% [19]. В метаанализе РКИ анти-IL5 препараты (меполизумаб и бенрализумаб), а также анти-IL4R препарат (дупилумаб) продемонстрировали значимое снижение дозы оральных ГКС по сравнению с плацебо (ОШ для бенрализумаба 4,12 (95% ДИ 2,22–7,64), для дупилумаба 3,25 (95% ДИ 1,90–5,55), для меполизумаба 2,39 (95% ДИ 1,25–4,57) с сохранением контроля над астмой. При этом эффект у анти-IL5 препаратов зависел от уровня эозинофилов крови, а у дупилумаба от уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе [22].

Кроме уменьшения потребности в СГКС, мы наблюдали снижение суточных доз ИГКС и использования ДДАХ. И на фоне снижения объема терапии улучшался контроль (доля пациентов с контролируемой и частично контролируемой астмой увеличилась на 94,7%) и снижалось количество обострений (на 90,0%). В РКИ SIROCCO и CALIMA снижение частоты обострений наблюдалось на 51 и 28% по сравнению с плацебо [14, 23], в крупных исследованиях реальной клинической практики XALOC-1 и ZEPHYR снижение составило 82,7 и 55% [15, 16].

За 1 год терапии бенрализумабом мы наблюдали значимое улучшение функции дыхания – ОФВ₁ увеличился на 24,1% (с $63,92 \pm 24,81\%$ (95% ДИ 52,63–75,22) до $84,26 \pm 20,38\%$ (95% ДИ 74,98–93,54)) и достиг референсных значений. Похожие изменения были

опубликованы как зарубежными (динамика $ОФВ_1$ за 19 мес. лечения бенрализумабом 74,1% → 87,9%) [19], так и отечественными авторами (динамика пиковой скорости выдоха (ПСВ) за 12 мес. терапии 57,1% → 83,2%) [21].

В нашем исследовании только у 5 пациентов (13,2%) не было сопутствующей назальной патологии. Среди хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух преобладал ХРСсПН (57,9%, $n = 22$). За 12 мес. терапии пациенты отметили уменьшение назальной симптоматики, что отразилось в снижении баллов по опросникам SNOT-22 и ВАШ. У бенрализумаба нет в показаниях заболеваний носа и околоносовых пазух, но РКИ и исследования реальной клинической практики у пациентов как с изолированным ХРСсПН, так и у больных ТБА и сопутствующими ХРСсПН показали, что бенрализумаб значительно уменьшал размер носовых полипов, улучшал показатели заложенности носа и усилил обоняние по сравнению с плацебо [24–26]. Препарат был особенно эффективен у пациентов с тяжелой формой ХРСсПН, которые ранее перенесли операцию или использовали системные кортикостероиды [25]. Эффективность бенрализумаба может зависеть от таких факторов, как сопутствующая астма, количество предыдущих операций по удалению носовых полипов и исходный уровень эозинофилов в крови [25]. Примечательно, что бенрализумаб продемонстрировал повышенную клиническую эффективность у пациентов с тяжелой неконтролируемой эозинофильной астмой, у которых также были носовые полипы [27].

Некоторые исследователи пытались выявить предикторы хорошего ответа на терапию бенрализумабом. В исследовании XALOC-1 ($n = 1002$) пациенты считались ответившими на терапию при уменьшении частоты обострений на 50% и более, при уменьшении дозы пероральных ГКС на 50% и более, улучшении контроля (снижение баллов в тесте ACQ-6 (Asthma Control Questionnaire) на 0,5 балла и более или повышение баллов в тесте АСТ на 3 балла и более) или увеличении $ОФВ_1$ на 100 мл и более по сравнению с исходным. Ответившие на терапию пациенты (88,7%) имели исходно больше обострений, более высокий уровень эозинофилов периферической крови, низкую дозу СГКС, предыдущий опыт биологической терапии, ХПРС, отрицательный атопический статус и не имели сопутствующей легочной патологии (аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), эозинофильной пневмонией) [16].

В испанском исследовании за полный ответ на таргетную терапию было принято отсутствие обострений или использования оральных ГКС на постоянной основе с дополнением в виде АСТ > 20 баллов или $ОФВ_1 > 80\%$. В исследовании принимали участие пациенты, получавшие омализумаб ($n = 44$), меполизумаб ($n = 21$) и бенрализумаб ($n = 22$). За 12 мес. терапии 27,2% пациентов соответствовали критериям полного ответа, в конце периода наблюдения (в среднем 55 мес.) 35,3% пациентов имели полный ответ. В группе бенрализумаба полный ответ был ассоциирован с меньшим количеством обострений до начала терапии. В целом основной причиной отсутствия полного ответа было сохранение обструктивного паттерна воздушного потока [17].

В исследовании, проведенном E. Martinez-Moragon et al. также в Испании, оценивали достижение ремиссии через 12 мес. терапии бенрализумабом. За ремиссию считали отсутствие обострений, использования СГКС, хороший контроль и нормальную функцию дыхания. Из 139 пациентов, получавших бенрализумаб, 44,1% больных достигли ремиссии. Исходный $ОФВ_1 < 80\%$ увеличивал шансы достичь ремиссии БА в 9,7 раза [20].

Стоит отметить, что для оценки ответа на таргетную терапию чаще всего используются такие показатели, как потребность в СГКС, наличие обострений БА, контроль над астмой и функция дыхания ($ОФВ_1$). Но разные подходы к оценке этих показателей приводят к достаточно большому разбросу показателей ответа и сложности в сравнении результатов. Мы использовали для оценки ответа на терапию шкалу BARS, разработанную K. Milger et al. [13] и получили через год лечения бенрализумабом хороший ответ у 69,6% пациентов. При сравнении группы пациентов с хорошим и удовлетворительным ответом с группой больных, имеющих недостаточный ответ на бенрализумаб, мы выявили предиктор ответа на бенрализумаб – исходное количество эозинофилов крови. При этом высокая эозинофилия (> 2330 кл/мкл) оказалась фактором риска недостаточного ответа на терапию бенрализумабом. При анализе литературы мы не встретили данных о верхней границе эозинофилов при терапии анти-IL5 препаратами. Большинство исследований говорят о нижней границе количества эозинофилов крови в 300 и 100 кл/мкл для эффективности анти-IL5 препаратов [14, 23, 28]. В нашем исследовании мы получили верхнюю границу – у двух больных с исходными значениями эозинофилов 2330 и 3151 кл/мкл терапия бенрализумабом имела недостаточный ответ. Снижение количества эозинофилов на фоне бенрализумаба в группе с недостаточным ответом не достигло физиологических значений в абсолютных значениях, хотя и составило 83,8%. Малое количество пациентов в группе с неэффективной терапией не позволяет распространять выводы на всю популяцию больных ТБА. Но все-таки заставляет задуматься о наличии верхней границы эозинофилии периферической крови, выше которой анти-IL5 препараты могут быть неэффективны. Эксперты GINA (Global Initiative for Asthma) рекомендуют при исходной эозинофилии > 1500 кл/мкл дообследовать пациентов для исключения ЭГПА. Пациенты в нашем исследовании были дообследованы, эозинофильная патология, помимо астмы, была исключена.

Ограничения исследования связаны с отсутствием предварительного расчета объема выборки и рандомизации, небольшим количеством наблюдений, что не позволяет экстраполировать результаты на всю популяцию больных ТБА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в реальной клинической практике бенрализумаб улучшает контроль над тяжелой бронхиальной астмой и снижает частоту обострений на фоне

отмены СГКС и снижения объема стандартной базисной терапии, улучшает функцию внешнего дыхания, качество жизни пациентов, а также уменьшает назальную симптоматику у пациентов с сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями полости носа и околоносовых пазух. Результаты исследования

свидетельствуют о наличии верхней границы эозинофилии (>2330 кл/мкл), при которой возможен недостаточный ответ на бенрализумаб.



Поступила / Received 02.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.10.2024
Принята в печать / Accepted 22.10.2024

Список литературы / References

- Zhang JY, Wenzel SE. Tissue and BAL based biomarkers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27:623–632. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2007.09.003>.
- Perez-de-Llano L, Tran T, Al-ahmad M, Alacqua M, Bulathsinhala L, Busby J et al. Characterization of eosinophilic and non-eosinophilic severe asthma phenotypes and proportion of patients with these phenotypes in the International Severe Asthma Registry (ISAR). *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(C21):1–2. <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1.MeetingAbstracts.A4525>.
- Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, King C. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy*. 2016;9:1–12. <https://doi.org/10.2147/jaa.s97973>.
- Talini D, Novelli F, Bacci E, Bartoli M, Cianchetti S, Costa F et al. Sputum eosinophilia is a determinant of FEV1 decline in occupational asthma: results of an observational study. *BMJ Open*. 2015;5(1):e005748. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005748>.
- Belda J, Parameswaran K, Lemiére C, Kamada D, O'Byrne PM, Hargreave FE. Predictors of loss of asthma control induced by corticosteroid withdrawal. *Can Respir J*. 2006;13(3):129–133. <https://doi.org/10.1155/2006/189127>.
- Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1344–1353.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.004>.
- Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med*. 2016;111:21–29. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.01.003>.
- Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:58. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-58>.
- Tan LD, Bratt JM, Godor D, Louie S, Kenyon NJ. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J Asthma Allergy*. 2016;9:71–81. <https://doi.org/10.2147/jaa.s78049>.
- Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med*. 2015;33(1):14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.09.036>.
- Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1237–1244.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.005>.
- Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):879–890. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70201-2](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70201-2).
- Milger K, Korn S, Feder C, Fuge J, Mühle A, Schütte W et al. Criteria for evaluation of response to biologics in severe asthma – the Biologics Asthma Response Score (BARS). *Pneumologie*. 2023;77(4):220–232. <https://doi.org/10.1055/a-2014-4350>.
- FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2128–2141. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31322-8).
- Chung Y, Katial R, Mu F, Cook EE, 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.
- Jackson DJ, Pelaia G, Emmanuel B, Tran TN, Cohen D, Shih VH et al. Benralizumab in severe eosinophilic asthma by previous biologic use and key clinical subgroups: real-world XALOC-1 programme. *Eur Respir J*. 2024;64(1):2301521. <https://doi.org/10.1183/13993003.01521-2023>.
- Basagaña M, Martínez-Rivera C, Padró C, García-Olivé I, Martínez-Colls M, Navarro J et al. Clinical characteristics of complete responders versus non-complete responders to omalizumab, benralizumab and mepolizumab in patients with severe asthma: a long-term retrospective analysis. *Ann Med*. 2024;56(1):2317356. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2317356>.
- Pelaia C, Busceti MT, Vatrella A, Rago GF, 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>.
- Sposato B, Scalese M, Camiciottoli G, Carpagnano GE, Pelaia C, Santus P et al. Severe asthma and long-term Benralizumab effectiveness in real-life. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(20):7461–7473. https://doi.org/10.26355/eurrev_202210_30016.
- Martinez-Moragon E, Chiner E, Suliana Mogrovejo A, Palop Cervera M, Lluch Tortajada I, Boira Enrique I, Sánchez Vera AF. Real-world clinical remission of severe asthma with benralizumab in Spanish adults with severe asthma. *J Asthma*. 2024;61(10):1190–1204. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2332351>.
- Григорьева ЕВ. Региональный опыт терапии тяжелой бронхиальной астмы препаратом бенрализумаб в Республике Бурятия. *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. 2023;(2):9–18. <https://doi.org/10.18101/2306-1995-2023-2-9-18>.
- Grigoryeva Ye V. Regional Experience of Severe Bronchial Asthma Therapy with the Use of the "Benralizumab" Drug in the Republic of Buryatia. *Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Meditsina i Farmatsiya*. 2023;(2):9–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.18101/2306-1995-2023-2-9-18>.
- Phinyo P, Krikerati T, Vichara-Anont I, Thongngarm T. Efficacy and Safety of Biologics for Oral Corticosteroid-Dependent Asthma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(2):409–420. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.11.007>.
- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chaney P, Papi A, Weinstein SF, Barker P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–2127. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31324-1).
- Tversky J, Lane AP, Azar A. Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(6):836–844. <https://doi.org/10.1111/cea.13852>.
- Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, 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>.
- Lombardo N, Pelaia C, Ciriolo M, Della Corte M, Piazzetta G, Lobello N et al. Real-life effects of benralizumab on allergic chronic rhinosinusitis and nasal polyposis associated with severe asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020;34:2058738420950851. <https://doi.org/10.1177/2058738420950851>.
- Katial R, Siddiqui S, Barker P, Kwiatek J. P109 clinical efficacy characterization of benralizumab for patients with nasal polyposis and severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(5):S26. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.251>.
- Watanabe H, Shirai T, Hirai K, Akamatsu T, Nakayasu H, Tamura K et al. Blood eosinophil count and FeNO to predict benralizumab effectiveness in real-life severe asthma patients. *J Asthma*. 2022;59(9):1796–1804. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1963769>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, К.А. Зыков
Концепция и дизайн исследования – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун
Написание текста – В.В. Наумова, В.И. Трошина, А.Н. Минеева
Сбор и обработка материала – В.В. Наумова, Г.А. Быкова

Обзор литературы – В.В. Наумова, Г.А. Быкова, В.И. Трошина, А.Н. Минеева

Анализ материала – В.В. Наумова, Г.А. Быкова, Т.С. Лепешкова

Статистическая обработка – В.В. Наумова, О.Г. Смоленская

Редактирование – Е.К. Бельтюков, О.П. Ковтун, К.А. Зыков

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.К. Бельтюков, К.А. Зыков, О.Г. Смоленская, О.П. Ковтун

Contribution of authors.

Concept of the article – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov, Kirill A. Zykov

Study concept and design – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun

Text development – Veronika V. Naumova, Viktoriia I. Troshina, Alyona N. Mineeva

Collection and processing of material – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova

Literature review – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova, Viktoriia I. Troshina, Alyona N. Mineeva

Material analysis – Veronika V. Naumova, Galina A. Bykova, Tatiana S. Lepeshkova

Statistical processing – Veronika V. Naumova, Olga G. Smolenskaya

Editing – Evgeny K. Beltyukov, Olga P. Kovtun, Kirill A. Zykov

Approval of the final version of the article – Evgeny K. Beltyukov, Kirill A. Zykov, Olga G. Smolenskaya, Olga P. Kovtun

Информация об авторах:

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Бельтюков Евгений Кронидович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Зыков Кирилл Алексеевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>; kirillaz@inbox.ru

Ковтун Ольга Петровна, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru

Лепешкова Татьяна Сергеевна, д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>; levpa@mail.ru

Смоленская Ольга Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@mail.ru

Быкова Галина Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; Center-ao@yandex.ru

Трошина Виктория Игоревна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0009-9902-3766>; viktorytrosh@mail.ru

Минеева Алёна Николаевна, студент, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0001-6446-407X>; mineeva.med@gmail.com

Information about the authors:

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>; nika.naumova@gmail.com

Evgeny K. Beltyukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>; asthma@mail.ru

Kirill A. Zykov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the RAS, Deputy Director for Scientific and Innovative Work, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>; kirillaz@inbox.ru

Olga P. Kovtun, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>; usma@usma.ru

Tatiana S. Lepeshkova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Outpatient Pediatrics, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0716-3529>; levpa@mail.ru

Olga G. Smolenskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>; o.smolenskaya@mail.ru

Galina A. Bykova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0823-4605>; Center-ao@yandex.ru

Viktoriia I. Troshina, Student, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9902-3766>; viktorytrosh@mail.ru

Alyona N. Mineeva, Student, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-6446-407X>; mineeva.med@gmail.com