

Эффективность анти-IL-5 терапии меполизумабом тяжёлой бронхиальной астмы и сопутствующих воспалительных заболеваний носа в реальной клинической практике

В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков, Д.В. Киселева

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. T2-воспаление лежит в основе неаллергической, эозинофильной тяжёлой бронхиальной астмы и хронического полипозного риносинусита. Существующие таргетные препараты, направленные против IL-5, могут улучшать клинико-функциональные показатели у пациентов с сочетанием тяжёлой астмы и хронического полипозного риносинусита.

Цель — оценить эффективность меполизумаба у пациентов с неаллергической тяжёлой бронхиальной астмой и сопутствующими воспалительными заболеваниями носа в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Исследование проводилось без контрольной группы, методом сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после») на основе Свердловского областного регистра взрослых пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой и сопутствующими воспалительными заболеваниями носа. В качестве первичной конечной точки оценивали достижение контроля над астмой (опросник АСТ) и уменьшение доли пациентов с неконтролируемой тяжёлой астмой. Оценивали также количество обострений астмы, вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций, качество жизни по опроснику AQLQ, уровень эозинофилов периферической крови, функцию внешнего дыхания (объём форсированного выдоха за первую секунду, форсированную жизненную ёмкость лёгких, а также соотношение этих параметров). Динамика состояния пациентов с воспалительными заболеваниями носа оценивалась по опросникам SNOT-22 и ВАШ.

Результаты. За 12 мес терапии меполизумабом АСТ увеличился с 9 (Q1–Q3: 7–11) до 22 (Q1–Q3: 21–24) баллов ($p < 0,001$). Доля пациентов с неконтролируемой астмой снизилась со 100 до 10% ($p < 0,001$). Снизилось количество обострений астмы с $3,18 \pm 2,8$ случая на пациента в год до 0 ($p < 0,001$) и госпитализаций с $0,57 \pm 0,9$ до 0 ($p = 0,007$). Качество жизни по AQLQ повысилось с $3,48 \pm 1,05$ (95% ДИ 2,73–4,24) до $5,59 \pm 0,88$ (95% ДИ 4,96–6,22) баллов ($p < 0,001$). Количество эозинофилов крови снизилось с 442 (Q1–Q3: 336–853) до 90 кл/мкл (Q1–Q3: 73–117) ($p < 0,001$). Наблюдалось увеличение ОФВ₁ с $63,9 \pm 24,2\%$ (95% ДИ 46,6–81,2) до $80,5 \pm 18,3\%$ (95% ДИ 67,4–93,6) ($p = 0,015$). По опроснику SNOT-22 получено снижение на 33 пункта — с 45 ± 30 до 22 ± 15 ($p = 0,006$), по ВАШ — на 5 баллов: с 8 (Q1–Q3: 5–8) до 3 (Q1–Q3: 3–5) ($p = 0,017$).

Заключение. По результатам исследования наблюдались улучшение контроля над астмой, уменьшение количества обострений бронхиальной астмы, улучшение качества жизни по AQLQ. Выявлено также статистически значимое снижение уровня эозинофилов в периферической крови и улучшение функции внешнего дыхания. Со стороны сопутствующих воспалительных заболеваний носа отмечалось существенное улучшение носового дыхания, подтверждаемое данными опросников SNOT-22 и ВАШ.

Ключевые слова: тяжёлая бронхиальная астма; хронический полипозный риносинусит; иммунобиологическая терапия; генно-инженерные биофармацевтические препараты; меполизумаб.

Как цитировать

Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Киселева Д.В. Эффективность анти-IL-5 терапии меполизумабом тяжёлой бронхиальной астмы и сопутствующих воспалительных

заболеваний носа в реальной клинической практике // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19. № 1. С. 00–00. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1519>

Рукопись получена: 28.01.2022 Рукопись одобрена: 09.03.2022 Опубликовано: 16.03.2022

Efficacy of anti-IL-5 therapy with mepolizumab for severe bronchial asthma and concomitant inflammatory nasal diseases in real clinical practice

Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov, Darina V. Kiseleva
Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: T2 inflammation underlies non-allergic eosinophilic severe bronchial asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Existing targeted anti-IL-5 drugs can improve clinical and functional parameters in patients with a combination of severe asthma and CRSwNP.

AIM: To evaluate mepolizumab efficacy in patients with non-allergic severe asthma and concomitant inflammatory nasal diseases in real clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted without a control group, by comparing related populations (before-after analysis) and based on the Sverdlovsk regional register of adult patients with severe asthma and concomitant inflammatory nasal diseases. The primary endpoint was asthma control achievement (ACT questionnaire) and decrease in the proportion of patients with uncontrolled severe asthma. The number of asthma exacerbations, emergency calls and hospitalizations, quality of life according to AQLQ questionnaire, peripheral blood eosinophils level and respiratory function (the forced expiratory volume in the first second the forced vital capacity of the lungs, as well as the ratio of these parameters) were also assessed. Dynamics of nasal symptoms was assessed using SNOT-22 questionnaire and visual analogue scale.

RESULTS: During 12 months of therapy with mepolizumab, ACT increased from 9 (Q1–Q3: 7–11) to 22 points (Q1–Q3: 21–24) ($p < 0.001$). The proportion of patients with uncontrolled asthma decreased from 100 to 10% ($p < 0.001$). The number of asthma exacerbations decreased from 3.18 ± 2.8 per patient per year to 0 ($p < 0.001$) and hospitalizations from 0.57 ± 0.9 per patient per year to 0 ($p = 0.007$). Quality of life according to AQLQ increased from 3.48 ± 1.05 (95% CI 2.73–4.24) to 5.59 ± 0.88 points (95% CI 4.96–6.22) ($p < 0.001$). The number of blood eosinophils decreased from 442 (Q1–Q3: 336–853) to 90 cells/ μl (Q1–Q3: 73–117) ($p < 0.001$). There was increase in FEV₁ from $63.9 \pm 24.2\%$ (95% CI 46.6–81.2) to $80.5\% \pm 18.3$ (95% CI 67.4–93.6) ($p = 0.015$). There was decrease in SNOT-22 questionnaire score by 33 points — from 45 ± 30 to 22 ± 15 ($p = 0.006$) and decrease in visual analogue scale score by 5 points — from 8 (Q1–Q3: 5–8) to 3 (Q1–Q3: 3–5) ($p = 0.017$).

CONCLUSIONS: According to the study results, there were asthma control improvement, asthma exacerbations decrease, quality of life improvement according to AQLQ. Statistically significant peripheral blood eosinophils decrease and respiratory function improvement were also revealed. In patients with concomitant inflammatory nasal diseases, significant improvement in nasal breathing was noted, which was confirmed by scores of SNOT-22 and visual analogue scale.

Keywords: severe bronchial asthma; chronic rhinosinusitis with nasal polyposis; targeted therapy; biologicals; mepolizumab.

To cite this article

Naumova VV, Beltyukov EK, Kiseleva DV. Efficacy of anti-IL-5 therapy with mepolizumab for severe bronchial asthma and concomitant inflammatory nasal diseases in real clinical practice. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):00–00. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1519>

Received: 28.01.2022

Accepted: 09.03.2022

Published: 16.03.2022

Список сокращений

АЛП — антилейкотриеновые препараты
БА — бронхиальная астма
ВЗН — воспалительные заболевания носа
ДДХ — длительно действующие холинолитики
ДДБА — длительно действующие β 2-агонисты
ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды
ИнГКС — интраназальные глюкокортикостероиды
КДБА — короткодействующие β 2-агонисты
СГКС — системные глюкокортикостероиды
СМП — скорая медицинская помощь
ТБА — тяжёлая бронхиальная астма
ХПРС — хронический полипозный риносинусит
ХРС — хронический риносинусит
IL — интерлейкин

ОБОСНОВАНИЕ

Тяжёлой бронхиальной астмой (ТБА) страдают до 10% всех пациентов с бронхиальной астмой (БА) [1]. Несмотря на небольшую долю в структуре больных астмой, эти пациенты требуют значительных затрат систем здравоохранения, что обусловлено инвалидизацией и большими затратами на лечение, в том числе стационарное. У 40% больных ТБА сочетается с хроническим полипозным риносинуситом (ХПРС) [2–4], который существенно ухудшает качество жизни пациентов.

В основе патогенеза ТБА и ХПРС лежит Т2-воспаление, что обосновывает применение генно-инженерных биологических препаратов, блокирующих IL-4, IL-5, IL-13, при сочетании данных заболеваний. К генно-инженерным биофармацевтическим препаратам, которые блокируют IL-5, относится меполизумаб. Эффективность меполизумаба у больных ТБА оценивалась в крупных исследованиях (рандомизированные контролируемые или наблюдательные когортные с участием более 300 пациентов) [3–8], в метаанализах [9], а также в исследованиях, проводимых в реальной клинической практике, с количеством участников до 50 человек [10–14], которые прицельно включали пациентов с ТБА и ХПРС.

Первый препарат для иммунобиологической терапии ТБА (омализумаб) зарегистрирован в Российской Федерации с 2007 г.; меполизумаб начали применять с 2019 г., в том числе в Свердловской области.

Цель — оценка эффективности меполизумаба у пациентов с тяжёлой неаллергической (эозинофильной) БА и сопутствующими воспалительными заболеваниями носа (ВЗН) в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое нерандомизированное проспективное исследование в реальной клинической практике. Исследование проводилось без контрольной группы методом сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после»).

Критерии соответствия и условия проведения

Исследование эффективности меполизумаба основано на региональном регистре взрослых пациентов (18 лет и старше) с ТБА и сопутствующими ВЗН. Регистр взрослых больных ТБА ведётся в Свердловской области с 2016 г. При включении пациентов в регистр

диагноз ТБА верифицировался соответственно критериям Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ATS/ERS, 2014 г.) [15] с дальнейшими поправками [1, 16]: пациенты с неконтролируемой БА, несмотря на лечение сопутствующих заболеваний и максимальную приверженность оптимизированной терапии на ступенях 4 или 5 по GINA, или утрачивающие контроль над астмой при попытке снизить объем терапии.

Отбор пациентов в регистр осуществлялся на основании приказов Минздрава Свердловской области (МЗ СО) от 24.01.2014 № 64-П¹ и 23.01.2015 № 73-п/17², благодаря которым удалось провести разгруппировку клинико-статистических групп и децентрализацию оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным ТБА. Детальное описание организации иммунобиологической терапии ТБА в Свердловской области опубликовано ранее Е.К. Бельтюковым и соавт. [17].

Продолжительность исследования

В связи с тем, что меполизумаб был зарегистрирован в РФ в 2018 г., в анализ вошли пациенты ($n=14$), набранные в регистр больных ТБА с июня 2019 по июль 2021 г. Каждый пациент проходил оценочные визиты до начала терапии (исходный), на 4-м (Месяц 4) и 12-м (Месяц 12) месяцах терапии. Таким образом, на момент анализа данных (октябрь 2021 г.) 10 пациентов прошли исходный, Месяц 4 и Месяц 12 оценочные визиты; 4 пациента — исходный и Месяц 4.

Описание медицинского вмешательства

При включении пациентов в регистр проводилась верификация диагноза ТБА и фенотипирование заболевания. Для фенотипирования астмы применяли сбор аллергоанамнеза, кожные пробы с аллергенами, определение специфических IgE, общего IgE и уровня эозинофилов в периферической крови, также проводили тест Phadiatop ImmunoCAP (далее Фадиатоп).

Атопический фенотип ТБА определялся у пациентов при сочетании положительного аллергоанамнеза и положительных кожных проб, или положительного аллергоанамнеза и хотя бы одного положительного клинически значимого специфического IgE, или положительного аллергоанамнеза и положительного теста Фадиатоп.

Эозинофильный фенотип ТБА определялся при отрицательном аллергоанамнезе, отрицательных кожных тестах, отрицательных специфических IgE и тесте Фадиатоп, уровне эозинофилов крови >150 кл/мкл [1, 18].

Смешанный фенотип ТБА определялся как сочетание аллергического и неаллергического компонентов. Аллергический компонент определялся при сочетании положительного аллергоанамнеза и положительных кожных проб, или положительного аллергоанамнеза и хотя бы одного положительного клинически значимого специфического IgE, или положительного аллергоанамнеза и положительного теста Фадиатоп. Неаллергический компонент определялся при сочетании позднего дебюта БА с наличием ХПРС или хронического риносинусита (ХРС) и эозинофилией крови ≥ 330 кл/мкл. Оценивалась также гиперчувствительность пациента к аспирину, наличие которой в 100% случаев свидетельствует о наличии неаллергического компонента. В то же время отсутствие этого признака не исключает неаллергический компонент.

¹ Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 24.01.2014 N 64-П «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю "аллергология и иммунология"». Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/429009285>. Дата обращения 15.01.2022.

² Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области и Территориального фонда обязательного медицинского страхования Свердловской области от 23.01.2015 N 73-п/17 «О формировании и ведении территориальных регистров пациентов с отдельными заболеваниями, требующими применения дорогостоящих лекарственных препаратов». Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/561785169>. Дата обращения 15.01.2022.

Основанием для включения ХПРС и ХРС в признаки неаллергического компонента смешанной ТБА послужил анализ частоты ХПРС и ХРС в группе больных с неаллергической ТБА (J45.1; $n=32$), который показал, что у 26 (81,3%) пациентов был ХРС с/без полипов и отсутствовал аллергический ринит.

Основанием для включения уровня эозинофилии крови >330 кл/мкл в признаки неаллергического компонента смешанной ТБА послужил ROC-анализ вероятности неаллергической астмы в зависимости от уровня эозинофилов в периферической крови.

Диагноз аллергического ринита устанавливался на основании данных клинического и аллергологического обследования в соответствии с клиническими рекомендациями по аллергическому риниту, утверждёнными в 2018 г. с последующими поправками [19, 20].

Диагноз ХПРС и ХРС без полипов устанавливался на основании клинических данных, включая осмотр оториноларинголога, и компьютерной томографии придаточных пазух носа.

Препарат меполизумаб назначался, согласно инструкции, подкожно в дозе 100 мг 1 раз в 4 нед в условиях дневного стационара.

Основной исход исследования

В качестве первичной конечной точки для оценки эффективности терапии меполизумабом оценивали достижение контроля над БА (Asthma Control Test, опросник АСТ) и уменьшение доли пациентов с неконтролируемой ТБА.

Дополнительные исходы исследования

Вторичными конечными точками были количество обострений астмы, вызовов скорой медицинской помощи (СМП) и госпитализаций; потребность в короткодействующих бета-агонистах (КДБА); объём терапии; качество жизни по опроснику AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire); уровень эозинофилов периферической крови; функция внешнего дыхания: объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁); форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), а также соотношение данных параметров (ОФВ₁/ФЖЕЛ); оценка безопасности (нежелательные явления). Динамика состояния пациентов с ВЗН оценивалась по опроснику из 22 пунктов SNOT-22 (Sinonasal Outcome Test) и визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Методы регистрации исходов

Уровень контроля над БА устанавливался по количеству баллов опросника АСТ: 5–19 баллов — неконтролируемая БА, 20–24 балла — частично контролируемая БА, 25 — контролируемая БА.

Кроме опросника АСТ, на каждом оценочном визите пациенты заполняли опросники AQLQ, SNOT-22 и ВАШ; им выполняли клинический анализ крови с подсчётом количества эозинофилов и спирометрия, собирали данные о количестве обострений БА, вызовов СМП, госпитализаций, объёму терапии, нежелательных явлениях.

Этическая экспертиза

Создание и ведение регистра больных ТБА было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Екатеринбург, Россия, протокол № 8 от 25.10.2019). При включении в регистр все пациенты подписывали информированное согласие на использование их медицинских данных в научных целях. Данное исследование также войдёт в диссертационную работу на соискание учёной степени доктора медицинских наук, одобренную локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Екатеринбург, Россия, протокол № 8 от 20.11.2020). Исследование проводилось согласно принципам Хельсинкской декларации.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.4.8 (ООО «Статтех», Россия).

Размер выборки не рассчитывался в связи с проведением исследования в реальной клинической практике на базе регистра пациентов.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) 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.

Для сравнения трёх и более связанных групп по нормально распределённому количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai's Trace). Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

Критерий Вилкоксона использовался при сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах.

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

На октябрь 2021 г. в регистре было 14 пациентов с ТБА, получающих меполизумаб не менее 4 мес. В этой группе преобладали женщины (78,6%) и неаллергический фенотип БА (85,7%) (табл. 1). Средний возраст составил 60 лет (Q1–Q3: 54–67). Средний возраст постановки диагноза БА — 42,5 года (Q1–Q3: 38–51,8). Более молодой возраст постановки диагноза астмы оказался у пациентов без сопутствующих ВЗН. Сопутствующие ВЗН были представлены преимущественно хроническими риносинуситами (71,4%): ХПРС ($n=9$), ХПРС + аллергический ринит ($n=1$), ХРС без полипов ($n=1$) (см. табл. 1).

Гиперчувствительность к нестероидным противовоспалительным препаратам чаще наблюдалась в группе пациентов с ХПРС (35,7%). Средние значения Фадиатоп и общего IgE составили 0,1 РАУ/л (Q1–Q3: 0,02–0,84) и 91 МЕ/мл (Q1–Q3: 49,7–333) соответственно.

Таблица 1. Характеристика пациентов регистра с тяжёлой бронхиальной астмой и сопутствующими воспалительными заболеваниями носа, получающих меполизумаб

Table 1. Characteristics of patients in the register with severe asthma and concomitant inflammatory nasal diseases receiving mepolizumab

| Показатели | Всего $n=14$ | АР $n=1$ | ХПРС $n=9$ | АР + ХПРС $n=1$ | ХРС без полипов $n=1$ | Без ВЗН $n=2$ |
|-----------------------|-----------------|-------------|---------------|-----------------------|-----------------------------|------------------|
| Женщины, n (%) | 11 (78,6) | 1 (7,1) | 7 (50) | 1 (7,1) | 1 (7,1) | 1 (7,1) |
| Мужчины, n (%) | 3 (21,4) | 0 | 1 (7,1) | 1 (7,1) | 0 | 1 (7,1) |
| Средний возраст, лет, | 60 (54–67) | 67 | 63 | 42,5 | 54 | 52,5 |

| | | | | | | |
|---|---------------------|-------|---------------------|---------------------|---------|---------------------|
| Ме (Q1–Q3) | | | (59,5–67,3) | (42,3–42,8) | | (45,8–59,3) |
| Средний возраст постановки диагноза БА, лет, Ме (Q1–Q3) | 42,5 (38–51,8) | 55 | 47,5 (43,3–53,3) | 36,5 (35,3–37,8) | 38 | 19,5 (15,8–23,3) |
| Фенотип БА J45.1, <i>n</i> (%) | 12 (85,7) | 0 | 9 | 1 | 1 | 2 |
| Фенотип БА J45.8, <i>n</i> (%) | 2 (14,3) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1–Q3) | 30,6 (28,2–32,2) | 30,67 | 29,7 (27,9–32,4) | 27,5 (25,3–29,7) | 39,25 | 31,5 (31,0–31,9) |
| Непереносимость НПВП, <i>n</i> (%) | 7 (50) | 0 | 5 (35,7) | 0 | 1 (7,1) | 1 (7,1) |
| Курение, <i>n</i> (%) | 3 (21,4) | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| Общий IgE, МЕ/л, Ме (Q1–Q3) | 91 (49,7–333) | - | - | - | - | - |
| Фадиа топ, РАУ/л, Ме (Q1–Q3) | 0,1 (0,02–0,84) | - | - | - | - | - |

Примечание. АР — аллергический ринит; ХПРС — хронический полипозный риносинусит; ХРС — хронический риносинусит; ВЗН — воспалительные заболевания носа; БА — бронхиальная астма; ИМТ — индекс массы тела; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Note: АР — allergic rhinitis; ХПРС — chronic polypous rhinosinuitis; ХРС — chronic rhinosinuitis; ВЗН — inflammatory diseases of the nose; БА — bronchial asthma; ИМТ — body mass index; НПВП — nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Основные результаты исследования

Оценку достижения контроля над ТБА проводили с помощью опросника АСТ. Проведённый анализ «до-после» показал увеличение количества баллов по опроснику АСТ уже на 4-м мес терапии с сохранением тенденции к 12-му мес ($p < 0,001$). Соответственно, уменьшалась доля пациентов с неконтролируемой астмой — со 100% исходно до 40% на 4-м мес терапии и до 10% на 12 мес ($p < 0,001$) (рис. 1).

Дополнительные результаты исследования

С увеличением доли пациентов с контролируемой астмой, уменьшалась потребность в КДБА ($p < 0,001$) (рис. 2, а).

У каждого пациента было проанализировано количество обострений БА, вызовов бригад СМП и госпитализаций по поводу БА за 1 год до начала таргетной терапии. Под обострением БА понималось ухудшение состояния пациента, требующее увеличения объёма терапии (в том числе небулайзерная терапия, системная терапия глюкокортикостероидами) и/или госпитализации. Из 14 пациентов только у 1 пациента за год, предшествующий таргетной терапии, не было обострений БА. Среднее количество обострений составило $3,18 \pm 2,8$ на пациента в год. Через 4 мес терапии меполизумабом только 3 пациента из 14 перенесли по 1 обострению ($0,21 \pm 0,4$ на пациента в год). У остальных пациентов обострений не было. В период от 4-го до 12-го мес терапии ни один пациент не перенёс обострений БА ($p < 0,001$) (рис. 3, а). До начала терапии меполизумабом у 5 пациентов были госпитализации из-за обострений астмы. Среднее количество госпитализаций составило $0,57 \pm 0,9$ на пациента в год. В течение года после начала терапии меполизумабом госпитализаций у пациентов не было ($p = 0,007$). Количество вызовов СМП по поводу обострений БА снижалось, но динамика была статистически незначимой ($p = 0,086$).

В ходе анализа выявлено статистически значимое улучшение качества жизни по опроснику AQLQ ($p < 0,001$) (рис. 4, а).

Изучение динамики уровня эозинофилов в периферической крови выявило статистически значимое снижение эозинофилов на 4-й и 12-й мес терапии по сравнению с исходным количеством ($p < 0,001$) (рис. 3, b).

В ходе анализа показателей функции внешнего дыхания отмечалось статистически значимое увеличение $ОФВ_1$ с $63,9 \pm 24,2\%$ (95% ДИ 46,6–81,2) исходно до $80,5 \pm 18,3\%$ (95% ДИ 67,4–93,6); $p=0,015$ (рис. 3, c). Статистически значимые изменения ФЖЕЛ, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ не выявлены.

Оценка состояния назальной патологии в динамике проводилась с помощью опросника SNOT-22 и ВАШ. Анализ «до-после» выявил значимое снижение количества баллов по опроснику SNOT-22 и ВАШ ($p=0,006$ и $p=0,017$ соответственно), что свидетельствовало об улучшении функции носового дыхания (рис. 4, b, c).

На момент включения в регистр все пациенты получали базисную терапию в объёме 4–5-й ступени по GINA. Но исходно только 1 пациент получал 2-компонентную терапию (ИГКС + ДДБА), 4 пациента были на 5-компонентной терапии, 4 — на 4-компонентной терапии, 5 — на 3-компонентной терапии (табл. 2). К 12-му мес лечения меполизумабом наблюдалось уменьшение количества пациентов, получающих 4–5 препаратов, и увеличение пациентов на 2- и 3-компонентной терапии. Статистической обработке столь малые выборки не подвергались.

Таблица 2. Характеристика базисной терапии пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой, получающих меполизумаб

Table 2. Characteristics of basic therapy of patients with severe asthma receiving mepolizumab

| Базисная терапия бронхиальной астмы | | Исходно $n=14$ | 4 мес $n=14$ | 12 мес $n=10$ |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------|------------------|
| 2-компонентная | ИГКС + ДДБА | 1 | 3 | 4 |
| 3-компонентная | ИГКС + ДДБА + АЛП | 2 | 2 | 2 |
| | ИГКС + ДДБА + ДДХ | 1 | 4 | 2 |
| | ИГКС + ДДБА + СГКС | 2 | 1 | 1 |
| 4-компонентная | ИГКС + ДДБА + АЛП + ДДХ | 0 | 1 | 0 |
| | ИГКС + ДДБА + АЛП + СГКС | 2 | 1 | 0 |
| | ИГКС + ДДБА + ДДХ + СГКС | 2 | 1 | 0 |
| 5-компонентная | ИГКС + ДДБА + ДДХ + АЛП + СГКС | 4 | 1 | 1 |

Примечание. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; АЛП — антилейкотриеновые препараты; ДДХ — длительно действующие холинолитики; СГКС — системные глюкокортикостероиды.

Note: ИГКС — inhaled glucocorticosteroids; ДДБА — long-acting β_2 -agonists; АЛП — antileukotriene drugs; ДДХ — long-acting cholinolytics; СГКС — systemic glucocorticosteroids.

При анализе ингаляционной терапии количество пациентов, получающих высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), уменьшилось с 50 до 40%; появились пациенты, перешедшие на низкие дозы ИГКС ($p=0,22$) (рис. 5). До начала биологической терапии почти 64% пациентов получали системные глюкокортикостероиды (СГКС): здесь учитывались пациенты и на постоянной терапии, и принимающие СГКС курсами во время обострений. К 12-му мес лечения меполизумабом количество пациентов, требующих назначения СГКС, снизилось до 27,3% ($p=0,115$) (см. рис. 5). Наблюдалась тенденция к снижению доли пациентов, принимающих антилейкотриеновые препараты (АЛП). Но, как и в случае с длительно действующими холинолитиками (ДДХ), статистически значимых изменений в приёме АЛП не выявлено.

Отмечались статистически значимые изменения в режиме приёма СГКС: постоянный приём СГКС удалось отменить 3 пациентам из 4 к 12-му мес терапии. Перестали

использовать СГКС при обострениях 3 из 5 пациентов. В целом, к 12-му мес терапии 76,9% пациентов не использовали СГКС ($p=0,032$) (рис. 2, *b*).

Нежелательные явления

У 4 (28,6%) из 14 пациентов отмечалось по одному нежелательному явлению после введения меполизумаба (слабость, головокружение, повышение температуры, сыпь), комбинированных эффектов не наблюдалось. Все явления были лёгкой степени тяжести, не потребовали дополнительной терапии и не привели к отказу от лечения. Нежелательные явления купировались самостоятельно в течение от нескольких часов до суток после возникновения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

За 12 мес применения меполизумаба среди пациентов с тяжёлой астмой в сочетании с ВЗН удалось уменьшить долю пациентов с неконтролируемой астмой со 100% исходно до 10% на 12-м мес ($p < 0,001$). Повышение уровня контроля над заболеванием сопровождалось снижением частоты обострений, вызовов СМП и госпитализаций, улучшением качества жизни и функции дыхания, уменьшением назальных симптомов.

Обсуждение основного результата исследования

Нашу выборку из регистра в основном представляли женщины (78,6%). В крупных исследованиях с количеством включённых пациентов более 300 также преобладают женщины (от 58 до 62%) [4, 8, 9]. В исследованиях с небольшими выборками (до 50 пациентов) чёткого гендерного преимущества не наблюдается: в некоторых из них незначительно больше мужчин (54–55%) [10, 13], в других преобладают женщины (70–81%) [11, 14].

Надо отметить, что в зарубежные исследования эффективности меполизумаба включаются пациенты с тяжёлой эозинофильной астмой, обусловленной как неаллергическим, так и аллергическим компонентом. Исследователи указывают на сенсibilизацию (положительные кожные пробы и/или sIgE) у 70–97,3% включённых пациентов [4, 8, 11, 12] или сопутствующие атопические заболевания у 37–64% (респираторная аллергия, сенная лихорадка, атопический дерматит) [2, 4, 10]. Мы отбирали пациентов на меполизумаб преимущественно с неаллергическим механизмом. Только 2 (14,3%) пациента имели аллергический ринит и пыльцевую сенсibilизацию, что не может быть преобладающим компонентом при тяжёлых круглогодичных проявлениях БА.

Возраст постановки диагноза БА у наших пациентов составил 42,5 года. Это выше, чем в других исследованиях. Например, I. Yilmaz и соавт. [14] сообщают о 15-летнем возрасте дебюта астмы, E.S. Harvey и соавт. [8] — с 26 лет. У 64% пациентов, включённых в рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) MENSA и MUSCA, диагноз астмы был установлен до 40 лет, у 36% — после 40 лет [9]. Такая разница может быть обусловлена включением пациентов в зарубежные исследования с тяжёлой аллергической астмой, для которой характерно более раннее начало. Этим же обусловлено более высокое значение общего IgE (137,5–485 МЕ/мл) [8, 10, 11] по сравнению с данными нашего исследования (91 МЕ/мл; Q1–Q3: 49,7–333).

В большинстве исследований средний возраст пациентов составлял 50,4–56,3 года [4, 9–13], средний индекс массы тела (ИМТ) — 22,8–28,7 кг/м² [4, 10–12], ожирением страдали 35,5–45,8% пациентов [8, 12]. В целом пациенты нашей выборки оказались старше 60 лет (Q1–Q3: 54–67), с более высоким ИМТ (30,6 кг/м²; Q1–Q3: 28,2–32,2). Ожирение в нашем исследовании имели 9 (64,3%) пациентов из 14. В работе E.S. Harvey и соавт. [8] были также более возрастные пациенты с высоким ИМТ — 59,6 (Q1–Q3: 49,9–68,3) лет и 29,5 кг/м² (25,3–34,5) соответственно.

В небольших исследованиях в реальной клинической практике гиперчувствительность к аспирину оказалась вариабельной: 10% [10], 63% [14], 100% [13].

ХПРС у пациентов с ТБА, по данным литературы, встречается в 38–42,6% случаев [2–4]. Отдельные данные по аллергическому риниту встречаются редко. У отобранных нами пациентов для лечения меполизумабом ХПРС и ХРС без полипов сопутствовали ТБА в 71,4% случаев, также был выявлен аллергический ринит ($n=1$), и только 2 (14,3%) пациента из 14 не имели ВЗН.

Оценка контроля

По данным метаанализа двух РКИ, исходно только 30% пациентов хорошо контролировали астму [9]. В крупных исследованиях динамика уровня контроля проводилась с помощью опросника ACQ (Asthma Control Questionnaire) различных модификаций. Результаты показали значимое снижение количества баллов (увеличение контроля над астмой) во всех анализируемых работах [4, 8, 9]. В небольших исследованиях оценку контроля проводили с помощью АСТ [10–12, 14]. Такой выбор опросников обусловлен тем, что ACQ удобен для РКИ, а АСТ — для рутинной практики [21]. Исходно в нашем исследовании пациенты имели более низкий средний балл по АСТ — 9 (Q1–Q3: 7–11) в сравнении с другими работами — 11,9–15,2 [10–12, 14]. Возможно, это связано с тем, что в нашей группе больных ТБА преобладала неаллергическая эозинофильная БА, которая протекает тяжелее аллергической. При этом 100% пациентов имели неконтролируемое течение астмы. Но в динамике к 12-му мес терапии меполизумабом мы получили увеличение баллов по АСТ-тесту до 22 (Q1–Q3: 21–24), что не уступало результатам других исследователей — 19,5–22,3 [10–12], и добились увеличения доли хорошо контролируемой астмы (АСТ 20–25) до 90%.

В проанализированных исследованиях [3–9, 10–14] не было отмечено уменьшения использования КДБА на фоне эффективной таргетной терапии, в то время как это один из показателей улучшения контроля над заболеванием, который в нашем исследовании за 12 мес терапии меполизумабом в среднем снизился с 21 дозы в неделю (Q1–Q3: 12,2–48,1) до 1 дозы в неделю (Q1–Q3: 0–1).

Обострения

До назначения меполизумаба количество обострений составило, по данным разных авторов, 4,63–6,0 обострений на пациента в год [2, 4, 10–12], что выше полученных нами результатов — $3,18 \pm 2,8$ обострения на пациента в год. Возможная причина такой разницы в гиподиагностике обострений астмы и отсутствии обращений за медицинской помощью. Но статистически значимое снижение количества обострений ТБА, в том числе требующих госпитализации, к 12-му месяцу терапии меполизумабом до 0, по данным нашего исследования, соответствует общемировым показателям — 0–2,9 на пациента в год [2, 4, 10–12]. Снижение вызовов СМП оказалось статистически незначимым ввиду малых размеров выборки.

Качество жизни

В РКИ MENSA и MUSCA использован опросник для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия (St George's Respiratory Questionnaire) [6, 7]. В ряде работ качество жизни оценивали по опроснику AQLQ [8, 22, 23]. На 6-й мес терапии меполизумабом общее количество баллов по AQLQ увеличилось на 1,24 [22] и 1,6 [8] балла. P. Haldrup и соавт. [23] описывают увеличение баллов на 0,55 к 12-му мес терапии. Мы получили увеличение на 2,1 балла через год лечения меполизумабом.

Эозинофилы

Механизм действия меполизумаба связан с блокированием IL-5, что приводит к снижению эозинофилов в периферической крови. Мы получили статистически значимое снижение эозинофилов с 442 (Q1–Q3: 336–853) до 90 кл/мкл (Q1–Q3: 73–117) к 12-му мес терапии меполизумабом. Этот эффект наблюдался во всех проводимых исследованиях [2, 4, 8, 10–14, 24]. При этом исходный уровень эозинофилов был выше в исследованиях, прицельно набравших пациентов с сочетанием ТБА и ХПРС (864–1393 кл/мкл) [10, 11, 14, 24], по сравнению с выборками пациентов только с ТБА (370–791 кл/мкл) [2, 4, 8, 12]. Снижение эозинофилов до уровня 49,5–177 кл/мкл наблюдалось через 1 год применения меполизумаба [2, 4, 8, 10–14, 24].

ОФВ₁

Улучшение функции внешнего дыхания также происходило во всех исследованиях. Так, некоторые авторы регистрировали увеличение ОФВ₁ с 63–71,4% исходно до 70–84,6% на 12-м мес терапии [2, 12–14], что соответствует полученным нами результатам. Мы не получили статистически значимых изменений ФЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ, вероятно, из-за недостаточного количества наблюдений.

SNOT-22

При оценке динамики назальной патологии мы получили значимое снижение на 33 пункта по опроснику SNOT-22, что соответствует минимальной значимой разнице в 8,9 пунктов, выявленной при валидации опросника [25]. Улучшение по назальной патологии у пациентов с ТБА при применении меполизумаба также отмечали другие исследователи. Например, M. Kurosawa с соавт. [13] получили статистически значимое снижение на 18 пунктов по опроснику SNOT-22, A. Detoraki и соавт. [10] — на 21,8 пунктов.

Объём терапии

При анализе объёма базисной терапии ТБА мы наблюдали тенденцию к уменьшению количества пациентов, получающих 4 и 5 препаратов. Уже на 4-м мес терапии меполизумабом большинство пациентов перешли на использование 2 или 3 препаратов базисной терапии. Малые размеры выборки не позволили сделать вывод о статистической значимости изменений.

По данным разных исследователей, глюкокортикоидная зависимость среди пациентов с ТБА колеблется от 47 до 92,8% [2, 8, 12]. При назначении меполизумаба через год количество пациентов, требующих постоянного назначения СГКС, уменьшалось на 43–51,7% [2, 4, 11, 12]. В нашем исследовании 30,8% пациентов принимали СГКС в постоянном режиме, но ещё 38,5% пациентов требовалось назначение СГКС при обострениях. К 12-му мес терапии количество пациентов на постоянной терапии СГКС уменьшилось на 23,1%, и на столько же уменьшилось количество пациентов, требующих СГКС при обострении астмы.

Ограничения исследования

При планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался. В связи с этим полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования. Ограничения исследования связаны также с отсутствием группы контроля и

малой выборкой, что обусловлено проведением исследования в реальной клинической практике. Мы не оценивали размеры полипов визуально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За один год терапии меполизумабом у пациентов с ТБА и сопутствующими ВЗН наблюдалось значимое улучшение контроля над астмой, уменьшение количества обострений БА, уменьшение потребности в препаратах неотложной помощи, уменьшение доли пациентов, требующих назначения СГКС, улучшение качества жизни по AQLQ. Выявлены также статистически значимое снижение уровня эозинофилов в периферической крови и улучшение функции внешнего дыхания. Со стороны сопутствующих ВЗН отмечалось существенное улучшение носового дыхания, подтверждаемое данными опросников SNOT-22 и ВАШ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В.В. Наумова — дизайн исследования, сбор, обработка и анализ полученных данных и литературных источников, написание текста статьи; Е.К. Бельтюков — концепция, организация и дизайн исследования, редактирование текста статьи; Д.В. Киселева — сбор данных, написание текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This publication was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. V.V. Naumova — design of the study, collection, processing and analysis of the obtained data and literary sources, writing of the text of the article; E.K. Beltyukov — concept, organization and design of the study, editing of the text of the article; D.V. Kiseleva — data collection, writing of the text of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. v. 2.0, April 2019. Режим доступа: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>. Дата обращения: 15.01.2022.
2. Taille C., Chanez P., Devouassoux G., et al. Mepolizumab in a population with severe eosinophilic asthma and corticosteroid dependence: Results from a French early access programme // Eur Res J. 2020. Vol. 55, N 6. P. 1902345. doi: 10.1183/13993003.02345-2019
3. Heffler E., Blasi F., Latorre M., et al. The Severe Asthma Network in Italy: findings and perspectives // J Allergy Clin Immunol Pract. 2019. Vol. 7, N 5. P. 1462–1468. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.016

4. Harrison T., Canonica G.W., Chupp G., et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALTI-A study: initial analysis // *Eur Res J*. 2020. Vol. 56, N 4. P. 2000151. doi: 10.1183/13993003.00151-2020
5. Trojan T.D., Bird A.J. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial // *Pediatrics*. 2013. Vol. 132, Suppl. 1. P. S48–S48. doi: 10.1542/peds.2013-2294bbbb
6. Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C., et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial // *Lancet Res Med*. 2017. Vol. 5, N 5. P. 390–400. doi: 10.1016/s2213-2600(17)30125-x
7. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D., et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma // *New England J Med*. 2014. Vol. 371, N 13. P. 1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
8. Harvey E.S., Langton D., Katelaris C., et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma // *Eur Res J*. 2020. Vol. 55, N 5. P. 1902420. doi: 10.1183/13993003.02420-2019
9. Lemiere C., Taillé C., Lee J.K., et al. Impact of baseline clinical asthma characteristics on the response to mepolizumab: a post hoc meta-analysis of two Phase III trials // *Respiratory Research*. 2021. Vol. 22, N 1. P. 184. doi: 10.1186/s12931-021-01767-z
10. Detoraki A., Tremante E., D’Amato M., et al. Mepolizumab improves sinonasal symptoms and asthma control in severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps: a 12-month real-life study // *Therapeutic Adv Res Dis*. 2021. Vol. 15. P. 17534666211009398. doi: 10.1177/17534666211009398
11. Numata T., Nakayama K., Utsumi H., et al. Efficacy of mepolizumab for patients with severe asthma and eosinophilic chronic rhinosinusitis // *BMC Pulmonary Med*. 2019. Vol. 19, N 1. P. 176. doi: 10.1186/s12890-019-0952-1
12. Crimi C., Campisi R., Cacopardo G., et al. Real-life effectiveness of mepolizumab in patients with severe refractory eosinophilic asthma and multiple comorbidities // *World Allergy Org J*. 2020. Vol. 13, N 9. P. 100462. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100462
13. Kurosawa M., Ogawa K., Sutoh E. Favorable clinical efficacy of mepolizumab on the upper and lower airways in severe eosinophilic asthma: A 48-week pilot study // *Eur Annals Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 51, N 5. P. 213–221. doi: 10.23822/eurannaci.1764-1489.94
14. Yilmaz İ., Türk M., Bahçecioğlu S., et al. Efficacy of mepolizumab treatment in oral corticosteroid-dependent severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Single center, real life study // *Turkish J Med Sci*. 2020. Vol. 50, N 2. P. 433–441. doi: 10.3906/sag-1912-62
15. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur Res J*. 2014. Vol. 43, N 2. P. 343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
16. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, updated 2018. Режим доступа: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>. Дата обращения: 15.01.2022.
17. Бельтюков Е.К., Шелякин В.А., Наумова В.В., и др. Организация иммунобиологической терапии тяжелой бронхиальной астмы в Свердловской области // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18, № 1. С. 6–17. doi: 10.36691/RJA1414
18. Buhl R., Humbert M., Bjermer L., et al. Expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus // *Eur Res J*. 2017. Vol. 49, N 5. P. 1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017

19. Ильина Н.И., Курбачёва О.М., Павлова К.С., Польшер С.А. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит // Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15, № 4. С. 43–53. doi: 10.36691/RJA135
20. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend. Дата обращения: 15.01.2022.
21. Korn S., Both J., Jung M., et al. Prospective evaluation of current asthma control using ACQ and ACT compared with GINA criteria // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011. Vol. 107, N 6. P. 474–479.e2. doi: 10.1016/j.anai.2011.09.001
22. Schleich F., Graff S., Nekoe H., et al. Real-world experience with mepolizumab: does it deliver what it has promised? // *Clin Exp Allergy.* 2020. Vol. 50, N 6. P. 687–695. doi: 10.1111/cea.13601
23. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B., et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma // *New England J Med.* 2009. Vol. 360, N 10. P. 973–984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991
24. Chan R., Rui Wen Kuo C., Lipworth B. Disconnect between effects of mepolizumab on severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 5. P. 1714–1716. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.009
25. Hopkins C., Gillett S., Slack R., et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test // *Clin Otolaryngol.* 2009. Vol. 34, N 5. P. 447–454. doi: 10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. v. 2.0, April 2019. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>. Accessed: 15.01.2022.
2. Taillé C, Chanez P, Devouassoux G, et al. Mepolizumab in a population with severe eosinophilic asthma and corticosteroid dependence: Results from a French early access programme. *Eur Res J.* 2020;55(6):1902345. doi: 10.1183/13993003.02345-2019
3. Heffler E, Blasi F, Latorre M, et al. The Severe Asthma Network in Italy: findings and perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(5):1462–1468. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.016
4. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALTI-A study: initial analysis. *Eur Res J.* 2020;56(4):2000151. doi: 10.1183/13993003.00151-2020
5. Trojan TD, Bird AJ. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2013;132(Suppl 1):S48–S48. doi: 10.1542/peds.2013-2294bbbb
6. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Res Med.* 2017;5(5):390–400. doi: 10.1016/s2213-2600(17)30125-x
7. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *New England J Med.* 2014;371(13):1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290
8. Harvey ES, Langton D, Katelaris C, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Res J.* 2020;55(5):1902420. doi: 10.1183/13993003.02420-2019

9. Lemiere C, Taillé C, Lee JK, et al. Impact of baseline clinical asthma characteristics on the response to mepolizumab: a post hoc meta-analysis of two Phase III trials. *Respiratory Research*. 2021;22(1):184. doi: 10.1186/s12931-021-01767-z
10. Detoraki A, Tremante E, D'Amato M, et al. Mepolizumab improves sino-nasal symptoms and asthma control in severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps: a 12-month real-life study. *Therapeutic Adv Res Dis*. 2021;15:175346662110093. doi: 10.1177/17534666211009398
11. Numata T, Nakayama K, Utsumi H, et al. Efficacy of mepolizumab for patients with severe asthma and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *BMC Pulmonary Med*. 2019;19(1):176. doi: 10.1186/s12890-019-0952-1
12. Crimi C, Campisi R, Cacopardo G, et al. Real-life effectiveness of mepolizumab in patients with severe refractory eosinophilic asthma and multiple comorbidities. *World Allergy Org J*. 2020;13(9):100462. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100462
13. Kurosawa M, Ogawa K, Sutoh E. Favorable clinical efficacy of mepolizumab on the upper and lower airways in severe eosinophilic asthma: A 48-week pilot study. *Eur Annals Allergy Clin Immunol*. 2019;51(5):213–221. doi: 10.23822/eurannaci.1764-1489.94
14. Yilmaz İ, Türk M, Bahçecioğlu S, et al. Efficacy of mepolizumab treatment in oral corticosteroid-dependent severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Single center, real life study. *Turkish J Med Sci*. 2020;44(2):433–441. doi: 10.3906/sag-1912-62
15. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Res J*. 2013;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
16. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, updated 2018. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>. Accessed: 15.01.2022.
17. Beltyukov EK, Shelyakin VA, Naumova VV, et al. Organization of immunobiological therapy of severe bronchial asthma in the Sverdlovsk region. *Russ Allergol J*. 2021;18(1):6–17. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1414an
18. Buhl R., Humbert M., Bjermer L., et al. Expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Res J*. 2017;49(5):1700634. doi: 10.1183/13993003.00634-2017
19. Ilina NI, Kurbacheva OM, Pavlova KS, Polner SA. Federal clinical recommendations. Allergic rhinitis. *Russ J Allergy*. 2018;15(4):43–53. (In Russ). doi: 10.36691/rja135
20. The Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, National Medical Association of Otorhinolaryngologists, the Union of Pediatricians of Russia. Clinical recommendations. Allergic rhinitis. 2020. (In Russ). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend. Accessed: 15.01.2022.
21. Korn S, Both J, Jung M, et al. Prospective evaluation of current asthma control using ACQ and ACT compared with GINA criteria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(6):474–479.e2. doi: 10.1016/j.anai.2011.09.001
22. Schleich F, Graff S, Nekoe H, et al. Real-world experience with mepolizumab: does it deliver what it has promised? *Clin Exp Allergy*. 2020;50(6):687–695. doi: 10.1111/cea.13601
23. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *New England J Med*. 2009;360(10):973–984. doi: 10.1056/NEJMoa0808991
24. Chan R, Rui Wen Kuo C, Lipworth B. Disconnect between effects of mepolizumab on severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1714–1716. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.009
25. Hopkins C, Gillett S, Slack R, et al. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(5):447–454. doi: 10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x

| ОБ АВТОРАХ | AUTHORS' INFO |
|--|---|
| <p>* Наумова Вероника Викторовна, к.м.н.; адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3028-2657; eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: nika.naumova@gmail.com</p> | <p>* Veronika V. Naumova, MD, Cand. Sci. (Med.); address: 3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russia; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3028-2657; eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: nika.naumova@gmail.com</p> |
| <p>Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., профессор; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2485-2243; eLibrary SPIN: 6987-1057; e-mail: asthma@mail.ru</p> | <p>Evgeny K. Belyukov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2485-2243; eLibrary SPIN: 6987-1057; e-mail: asthma@mail.ru</p> |
| <p>Киселева Дарина Викторовна; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7847-5415; eLibrary SPIN: 9446-7866; e-mail: darinakiseljova@mail.ru</p> | <p>Darina V. Kiseleva, MD; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7847-5415; eLibrary SPIN: 9446-7866; e-mail: darinakiseljova@mail.ru</p> |
| <p>* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author</p> | |

ARTICLE IN PRESS

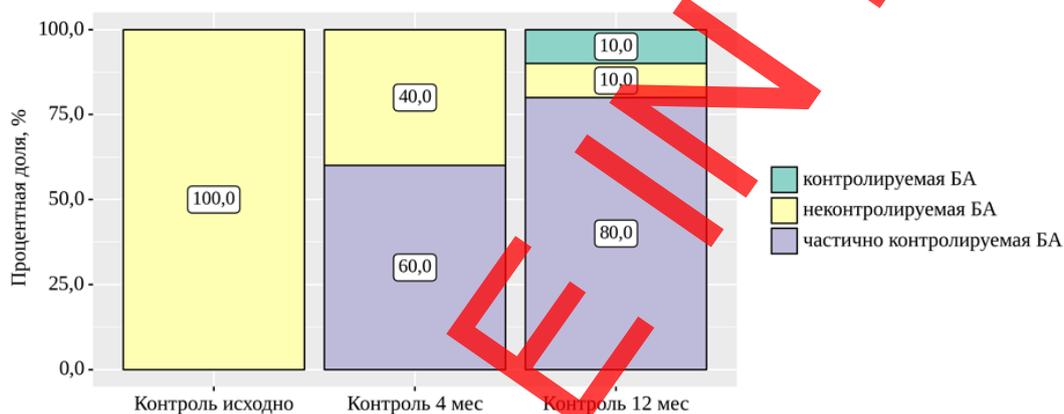
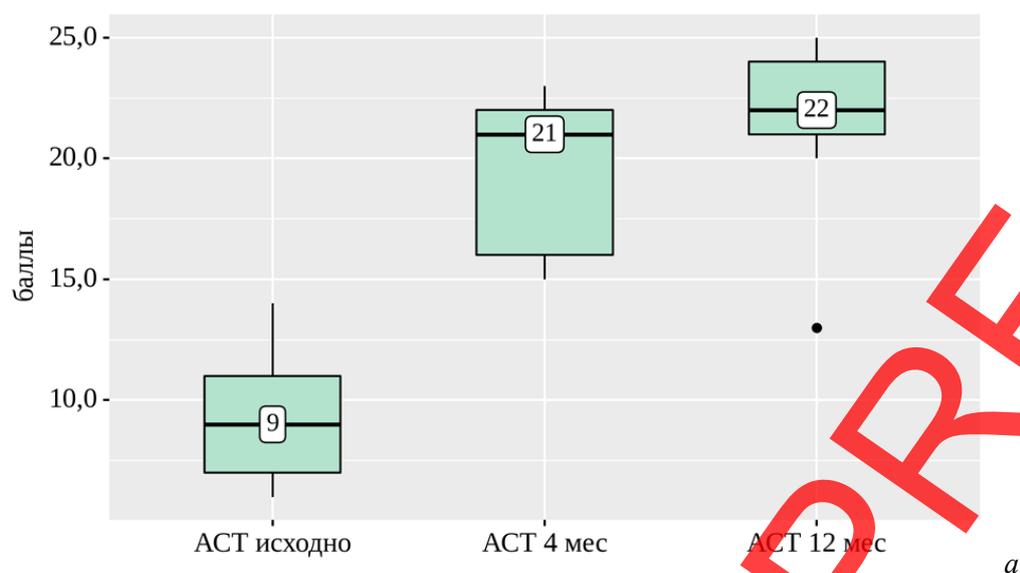
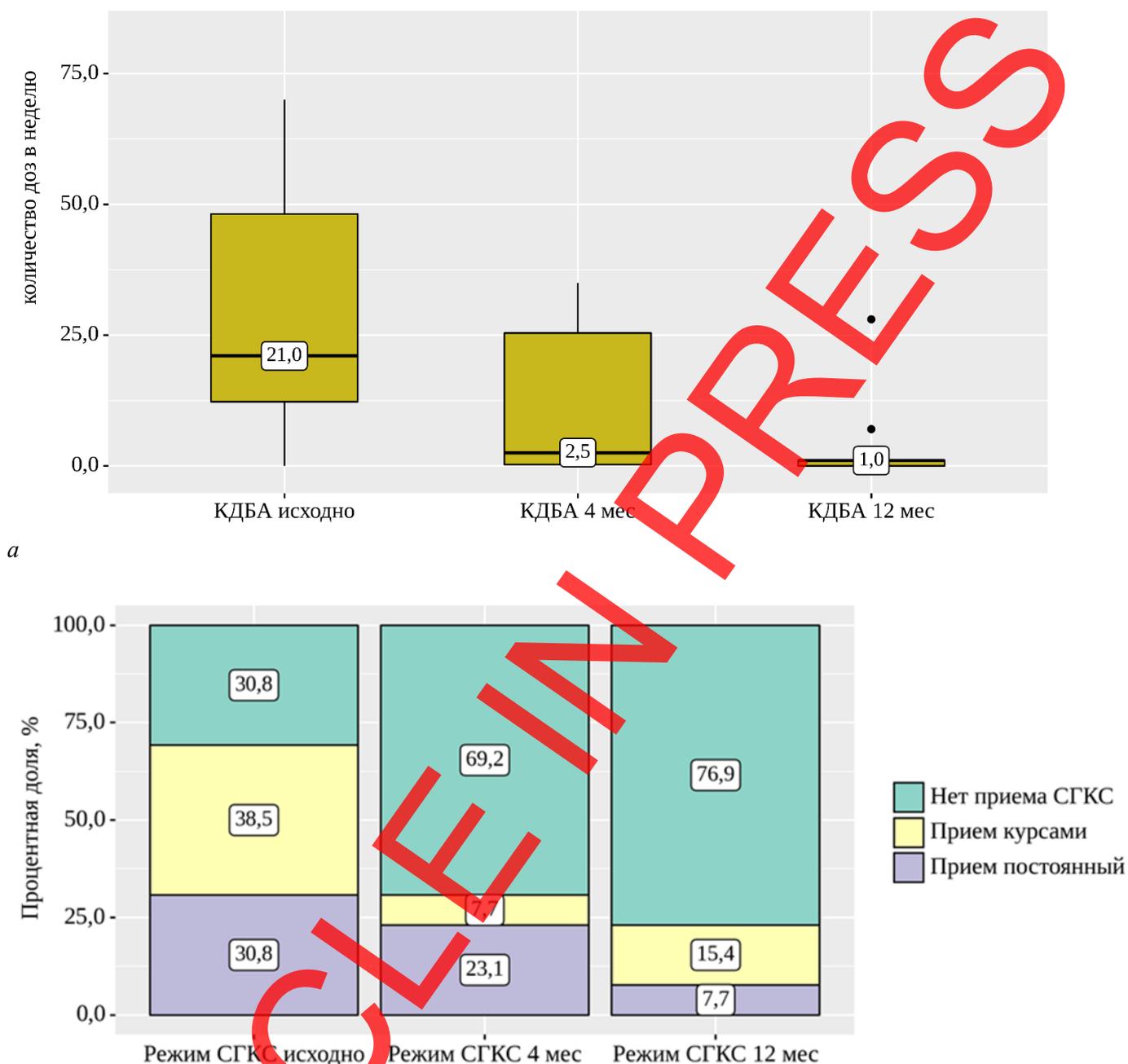


Рис. 1. Основные результаты исследования: *a* — динамика количества баллов по опроснику АСТ ($p_{\text{общее}} < 0,001^*$; $p_{\text{АСТисходно - АСТ 4 мес}} = 0,020$; $p_{\text{АСТисходно - АСТ 12 мес}} = 0,006$); *b* — динамика уровня контроля над тяжёлой бронхиальной астмой ($p_{\text{общее}} < 0,001^*$; $p_{\text{контроль исходно - контроль 4 мес}} = 0,043$; $p_{\text{контроль исходно - контроль 12 мес}} = 0,004$).

Примечание. БА — бронхиальная астма.

Fig. 1. The main results of the study: *a* — dynamics of ACT questionnaire scores ($p_{\text{total}} < 0.001^*$; $p_{\text{ACTbaseline - ACT 4 month}} = 0.020$; $p_{\text{ACTbaseline - ACT 12 month}} = 0.006$); *b* — dynamics of asthma control level ($p_{\text{total}} < 0.001^*$; $p_{\text{control baseline - control 4 month}} = 0.043$; $p_{\text{control baseline - control 12 month}} = 0.004$).

Note: БА — bronchial asthma.



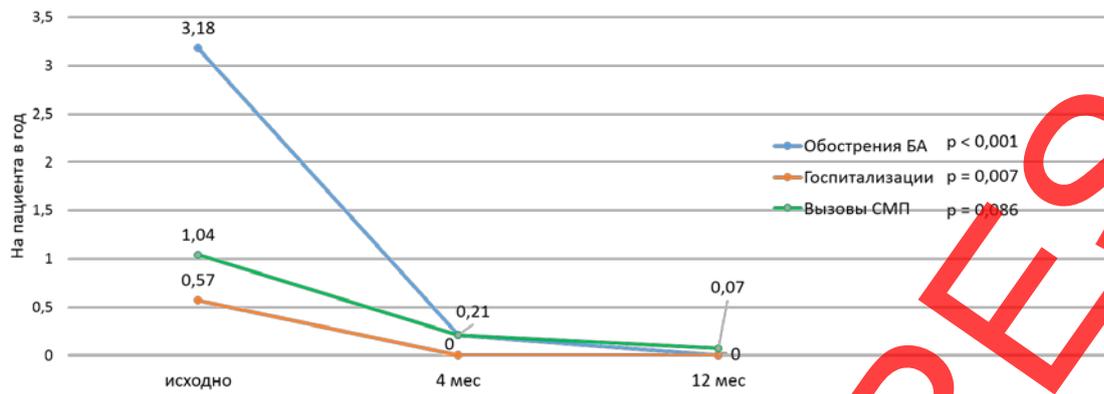
b

Рис. 2. Дополнительные результаты исследования: *a* — анализ динамики потребности в короткодействующих β 2-агонистах ($p_{\text{общее}} < 0,001^*$; $p_{\text{КДБА исходно - КДБА 4 мес}} = 0,035$; $p_{\text{КДБА исходно - КДБА 12 мес}} = 0,002$); *b* — динамика режима приёма системных глюкокортикостероидов ($p_{\text{СГКС исходно - СГКС 12 мес}} = 0,032$).

Примечание. КДБА — короткодействующие β 2-агонисты; СГКС — системные глюкокортикостероиды.

Fig. 2. Additional research results: *a* — dynamics of SABA demand ($p_{\text{total}} < 0.001^*$; $p_{\text{SABA baseline - SABA 4 month}} = 0.035$; $p_{\text{SABA baseline - SABA 12 month}} = 0.002$); *b* — dynamics of taking systemic glucocorticosteroids mode ($p_{\text{SGCS mode baseline - SGCS mode 12 month}} = 0.032$).

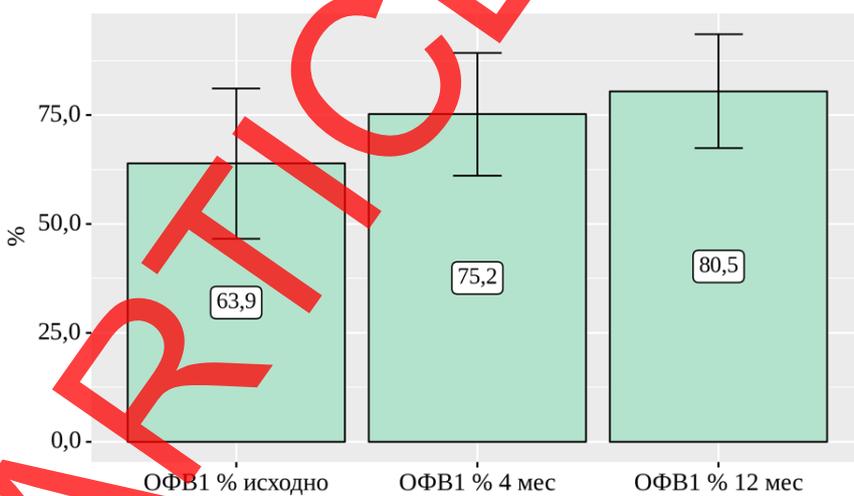
Note: КДБА — short-acting β 2-agonists; СГКС — systemic glucocorticosteroids.



a



b



c

Рис. 3. Дополнительные результаты исследования: a — динамика обострений БА, госпитализаций и вызовов СМП из-за обострений БА; b — динамика уровня эозинофилов периферической крови ($p_{\text{общее}}$)

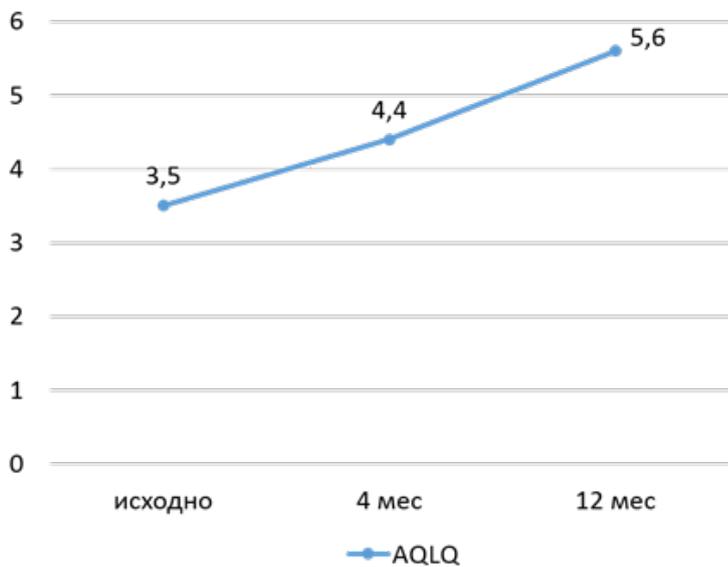
$<0,001$; $p_{\text{Эозинофилы исходно - Эозинофилы 4 мес}} = 0,007$; $p_{\text{Эозинофилы исходно - Эозинофилы 12 мес}} = 0,008$); c — динамика уровня ОФВ₁, % ($p=0,015$).

Примечание. БА — бронхиальная астма; СМП — скорая медицинская помощь; ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду.

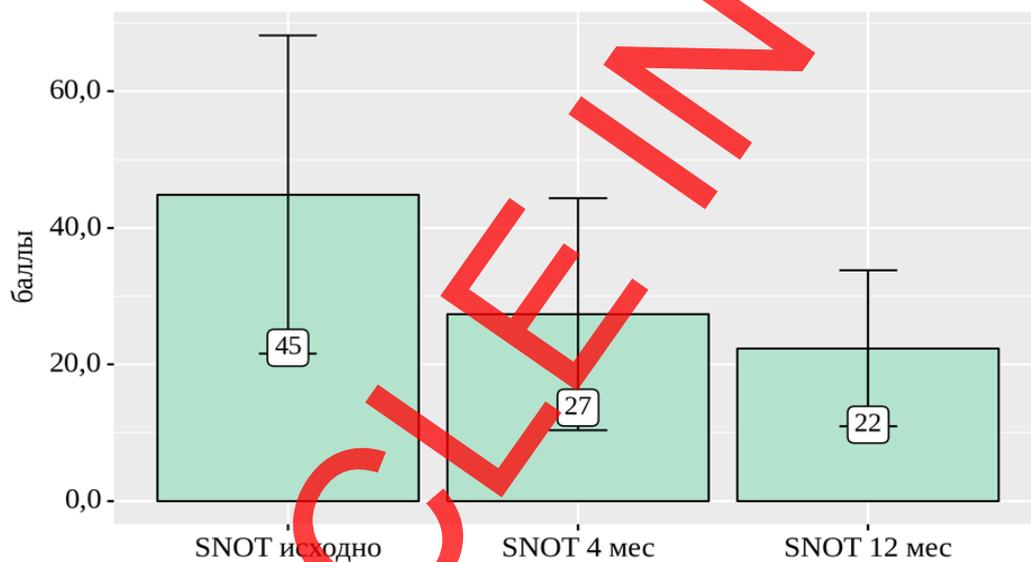
Fig. 3. Additional research results: a — dynamics of asthma exacerbations, hospitalizations and emergency calls due to asthma exacerbations; b — dynamics of blood eosinophils level ($p_{\text{общее}} < 0,001$; $p_{\text{Eosinophils baseline - Eosinophils 4 month}} = 0,007$; $p_{\text{Eosinophils baseline - Eosinophils 12 month}} = 0,008$); c — dynamics of FEV₁ level, % ($p=0,015$).

Note: БА — bronchial asthma; СМП — emergency medical care; ОФВ₁ — volume of forced exhalation in the first second.

ARTICLE IN PRESS

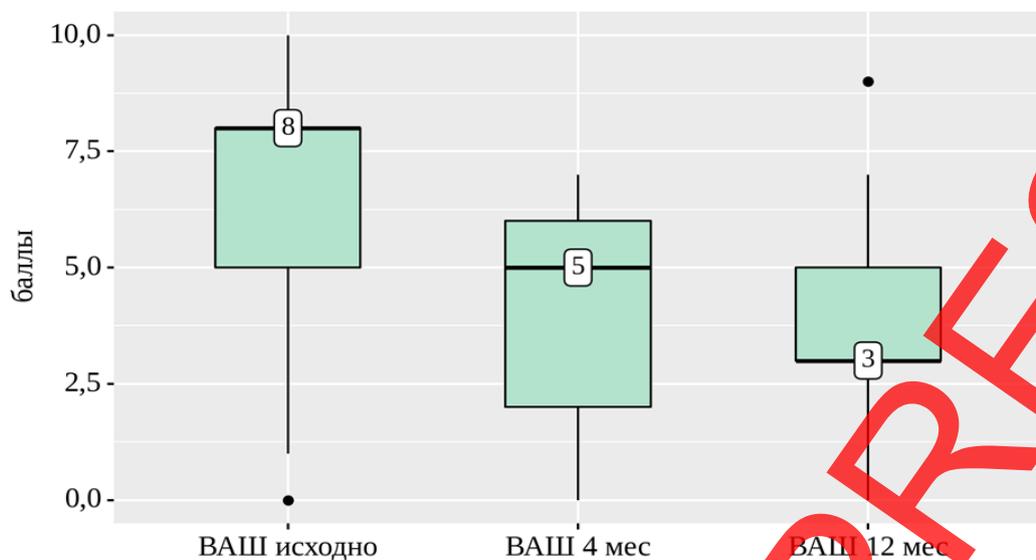


a



b

ARTICLE IN PRESS



c

Рис. 4. Дополнительные результаты исследования: *a* — динамика качества жизни по опроснику AQLQ ($p_{\text{общее}} < 0,001$; $p_{\text{AQLQ 12 мес - AQLQ 4 мес}} = 0,005$; $p_{\text{AQLQ 12 мес - AQLQ исходно}} < 0,001$; $p_{\text{AQLQ 4 мес - AQLQ исходно}} = 0,005$); *b* — динамика баллов по опроснику SNOT-22 ($p_{\text{общее}} = 0,006^*$; $p_{\text{SNOT 12 мес - SNOT исходно}} = 0,037$; $p_{\text{SNOT 4 мес - SNOT исходно}} = 0,037$); *c* — динамика баллов по ВАШ ($p = 0,017$).

Fig. 4. Additional research results: *a* — dynamics of quality of life according to AQLQ questionnaire ($p_{\text{total}} < 0.001$; $p_{\text{AQLQ 12 month - AQLQ 4 month}} = 0.005$; $p_{\text{AQLQ 12 month - AQLQ baseline}} < 0.001$; $p_{\text{AQLQ 4 month - AQLQ baseline}} = 0.005$); *b* — dynamics of SNOT-22 questionnaire scores ($p_{\text{total}} = 0.006^*$; $p_{\text{SNOT 12 month - SNOT baseline}} = 0.037$; $p_{\text{SNOT 4 month - SNOT baseline}} = 0.037$); *c* — dynamics of VAS scores ($p = 0.017$).

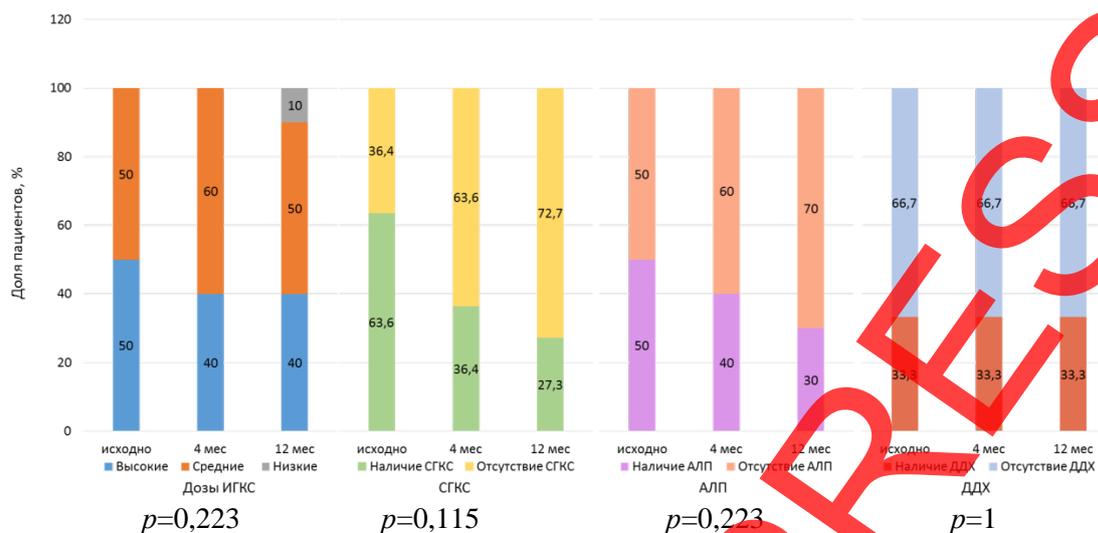


Рис. 5. Динамика объёма базисной терапии пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой, получающих меполизумаб.

Примечание. ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; СГКС — системные глюкокортикостероиды; АЛП — антилейкотриеновые препараты; ДДХ — длительно действующие холинолитики.

Fig. 5. Dynamics of basic therapy volume in patients with severe asthma receiving mepolizumab.

Note: ИГКС — inhaled glucocorticosteroids; СГКС — systemic glucocorticosteroids; АЛП — antileukotriene drugs; ДДХ — long-acting cholinolytics.