

ФОКУС НА ТЯЖЕЛУЮ БРОНХИАЛЬНУЮ АСТМУ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БЕНРАЛИЗУМАБА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.М. Ненашева¹, Е.А. Орлова², Е.В. Безрукова³, Е.Ю. Трушина², Е.М. Костина²
¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
² Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
³ Пензенский государственный университет

Адрес для переписки:

Орлова Екатерина Александровна, lisaorl@yandex.ru

Ключевые слова:

биологическая терапия, бенрализумаб, интерлейкин-5, эозинофильное воспаление, тяжелая бронхиальная астма

Для цитирования:

Ненашева Н.М., Орлова Е.А., Безрукова Е.В. и др. Фокус на тяжелую бронхиальную астму: результаты длительного применения бенрализумаба в клинической практике. Практическая аллергология. 2023; (1): 40–48. DOI 10.46393/27129667_2023_1_40

Резюме

Доля тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) среди всех пациентов с бронхиальной астмой (БА) составляет 5–10%. В большинстве случаев в основе патогенеза ТБА лежит Т2-воспаление, которое ассоциировано с высоким уровнем эозинофилов в периферической крови, активностью цитокинов Т2-профиля, что определяется как Т2-эндотип БА. Данный эндотип характеризуется преимущественно эозинофильным типом воспаления. Т2-эндотип БА гетерогенен и может быть реализован за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (ТБА, клинически ассоциированная с аллергией), высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа – ILC2-клеток (неаллергическая эозинофильная ТБА), сочетания атопических и неаллергических механизмов (сочетанная эозинофильная ТБА). Т2-эндотип ТБА характеризуется высокой частотой обострений, резистентностью к стандартной противовоспалительной терапии, значительным снижением качества жизни, высокой летальностью и повышением расходов на систему здравоохранения.

В лечении пациентов с ТБА часто используются системные глюкокортикостероиды (сГКС), применение которых связано с высоким риском развития множественных нежелательных явлений, которые еще более отягощают течение заболевания. Функциональная активность эозинофилов регулируется преимущественно за счет цитокина IL-5. Подавление активности эозинофилов и снижение их уровня являются перспективным направлением патогенетической терапии БА с эозинофильным типом воспаления, в связи с чем за последнее время произошли существенные изменения в подходах к лечению.

Бенрализумаб (Фазенра) – препарат таргетной терапии, действие которого направлено на альфа-субъединицу рецептора IL-5 (IL-5Rα). Бенрализумаб вызывает апоптоз эозинофилов, обеспечивая их быстрое и почти полное исчезновение из крови и тканей-мишеней. Результатом значительного снижения уровня эозинофилов являются повышение ОФВ₁, снижение количества обострений, уменьшение потребности в использовании сГКС и улучшение контроля над заболеванием. Представляет интерес долгосрочная оценка безопасности лечения бенрализумабом, так как у пациентов, получающих препарат, необходим тщательный контроль над развитием нежелательных явлений. В статье представлены собственные клинические примеры успешного применения бенрализумаба. Показаны эффективность и безопасность применения бенрализумаба в условиях реальной клинической практики в течение длительного времени (более года терапии). При персонализированном выборе таргетного препарата при эозинофильной ТБА следует учитывать фенотип болезни и его биомаркеры, а также факторы, ориентированные на пациента. На клинических примерах обсуждается алгоритм выбора биологического препарата для пациента с ТБА. Наше наблюдение демонстрирует, что современная биологическая терапия препаратом бенрализумаб обеспечивает безопасный длительный контроль заболевания, снижение количества обострений и уменьшение дозы сГКС вплоть до их полной отмены.



FOCUS ON SEVERE BRONCHIAL ASTHMA: RESULTS OF LONG-TERM USE OF BENRALIZUMAB IN CLINICAL PRACTICE

N.M. Nenasheva¹, E.A. Orlova², E.V. Bezrukova³, E.Yu. Trushina², E.M. Kostina²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Penza Institute for Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

³ Penza State University

For correspondence:

Ekaterina A. Orlova, lisaorl@yandex.ru

Key words:

biological therapy, benralizumab, interleukin-5, eosinophilic inflammation, severe bronchial asthma

For citation:

Nenasheva N.M., Orlova E.A., Bezrukova E.V. et al. Focus on severe bronchial asthma – results of long-term use of benralizumab in clinical practice. *Practical Allergology*. 2023; (1): 40–48.

DOI 10.46393/27129667_2023_1_40

Summary

The proportion of severe bronchial asthma (SBA) among all patients with bronchial asthma (BA) is 5–10%. In most cases, the pathogenesis of SBA is based on T2-inflammation, which is associated with a high level of eosinophils in the peripheral blood, the activity of T2-profile cytokines, which is defined as the T2-endotype of BA. This endotype is characterized by a predominantly eosinophilic type of inflammation. The T2-endotype of BA is heterogeneous and can be realized due to the dominance of the Th2-lymphocyte response (SBA, clinically associated with allergy), high activity of type 2 innate lymphoid cells – ILC2 cells (non-allergic eosinophilic SBA), a combination of atopic and non-allergic mechanisms (combined eosinophilic SBA). The T2 endotype of SBA is characterized by a high frequency of exacerbations, resistance to standard anti-inflammatory therapy, a significant decrease in the quality of life, high mortality, and increased costs for the healthcare system.

In the treatment of patients with SBA, systemic glucocorticosteroids (sGCS) are often used, the use of which is associated with a high risk of developing multiple adverse events that further aggravate the course of the disease. The functional activity of eosinophils is regulated mainly by the cytokine IL-5. Suppression of the activity of eosinophils and a decrease in their level are a promising direction in the pathogenetic therapy of BA with eosinophilic type of inflammation, in connection with which significant changes have recently taken place in approaches to treatment.

Benralizumab (Fazendra) is a targeted therapy that targets the alpha subunit of the IL-5 receptor (IL-5R α). Benralizumab induces apoptosis of eosinophils, resulting in a rapid and almost complete disappearance of eosinophils in the blood and target tissues. The result of a significant decrease in eosinophil levels is an increase in FEV₁, a decrease in the number of exacerbations, a decrease in the need for the use of corticosteroids, and improved disease control. It is of interest to evaluate the long-term safety of treatment with benralizumab, since patients receiving the drug require careful monitoring of the development of adverse events. The article presents its own clinical examples of the successful use of benralizumab. The effectiveness and safety of benralizumab use in real clinical practice for a long time (more than a year of therapy) are shown. In the personalized choice of a targeted drug for eosinophilic SBA, the phenotype of the disease and its biomarkers, as well as patient-oriented factors, should be taken into account. On clinical examples, the algorithm for choosing a biological drug for a patient with SBA is discussed. Our observation demonstrates that modern biological therapy with benralizumab provides safe long-term control of the disease, a decrease in the number of exacerbations and a reduction in the dose of corticosteroids up to their complete abolition.

Бронхиальной астмой (БА) страдают более 300 млн человек во всем мире [1]. Несмотря на достижения в области фармакологической терапии, у 5–10% больных встречается тяжелая бронхиальная астма (ТБА). ТБА – трудно поддающаяся лечению форма БА, при которой, несмотря на максимально рациональную терапию и приверженность пациентов к лечению, наблюдается неудовлетворительный контроль над симптомами [2, 3]. Согласно современному определению экспертов Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA), «ТБА – это астма, которая требует лечения, соответствующего 4–5-й ступеням терапии

(высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) совместно с длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА) или антилейкотриеновыми препаратами/теофиллином), в предыдущий год или применения системных глюкокортикостероидов (сГКС) \geq 50% предыдущего года для достижения и сохранения контроля, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию». Тяжелое течение БА – основная причина смертности от этого заболевания. Следует дифференцировать контролируемую и неконтролируемую ТБА. Неконтролируемое течение ТБА характеризуется выявлением как минимум одного из следующих признаков [3, 4]:



- плохой контроль симптомов: ACQ > 1,5; ACT < 20 (или отсутствие контроля по критериям GINA);
- частые тяжелые обострения: два и более курсов сГКС (продолжительностью более трех дней каждый) в предыдущий год;
- серьезные обострения: одна госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или механическая вентиляция в предыдущий год;
- ограничение бронхиальной проходимости: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) < 80% от должного.

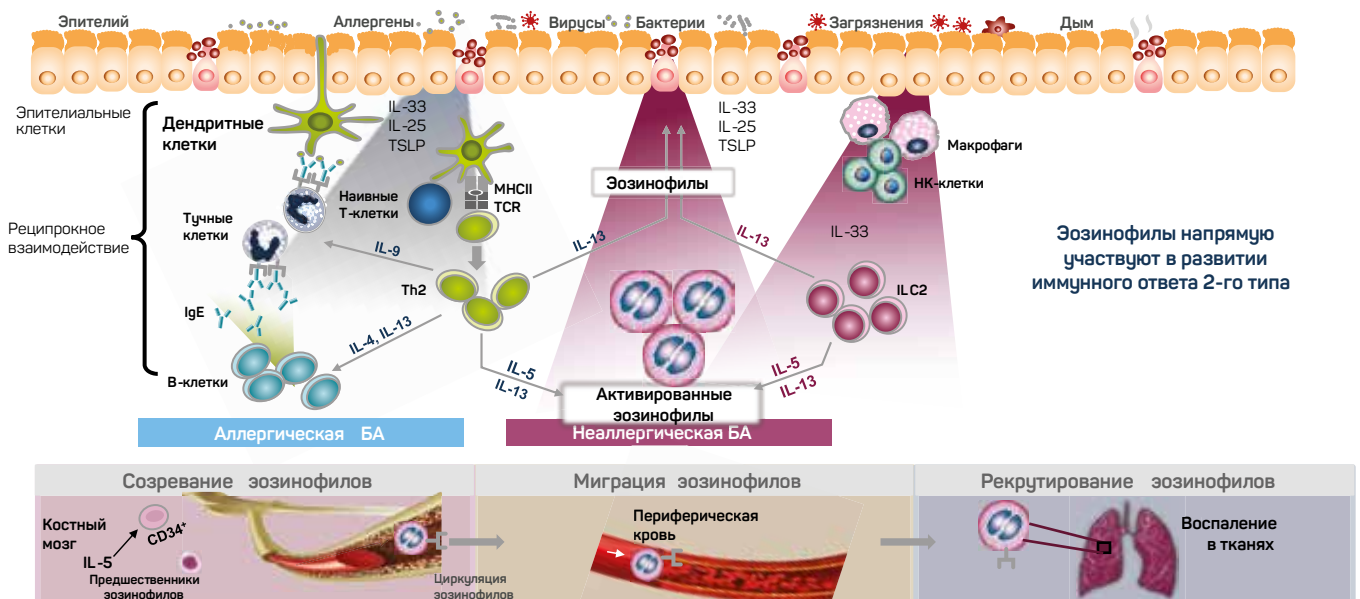
ТБА – гетерогенное состояние, включающее два патогенетически обоснованных эндотипа (Т2 и не-Т2), каждый из которых, хотя и не является однородным, отличается ак-

тивностью специфических биомаркеров и типом воспаления [5]. У большинства пациентов с ТБА диагностируется БА Т2-эндотипа, в основе патогенеза которой лежит эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей [6–8].

Патогенетический механизм эозинофильного воспаления при Т2-эндотипе БА сложный. Данный эндотип также является гетерогенным и может быть осуществлен за счет преобладания Th2-ответа, что соответствует ТБА, клинически ассоциированной с аллергией; за счет высокой активности ILC2-клеток, что соответствует неаллергической эозинофильной ТБА; за счет сочетания и высокой активности Th2 + ILC2 (аллергический и неаллергический механизм), что соответствует сочетанной эозинофильной ТБА (таблица). Биомаркерами Т2-эндотипа БА являются

Клинико-иммунологическая характеристика Т2-эндотипа ТБА [4, 5, 9–12]

ТБА, ассоциированная с аллергией (нормальный или повышенный уровень эозинофилов)	Неаллергическая эозинофильная ТБА	Сочетанная эозинофильная ТБА (сочетанные аллергические и неаллергические механизмы)
Механизм развития		
Преобладающий Th2-ответ IL-4, IL-5, IL-9, IL-13	ILC2-ассоциированная эозинофилия IL-5, IL-9, IL-13	Сочетание Th2- и ILC2-механизмов IL-4, IL-5, IL-9, IL-13
Основные признаки		
<ul style="list-style-type: none"> • Раннее развитие заболевания с манифестацией в детском возрасте • Может быть тяжелое течение с детства, возможно утяжеление во взрослом возрасте • Наличие клинически значимой атопии (аллергический ринит, атопический дерматит, пищевая аллергия, лекарственная анафилаксия) • Подтвержденная связь между экспозицией аллергенов и развитием симптомов/обострений БА • Положительные результаты кожных тестов и специфических IgE, повышенный уровень общего IgE • Развитие эозинофильного воспаления атопического генеза 	<ul style="list-style-type: none"> • Позднее развитие заболевания с манифестацией во взрослом возрасте • Частые обострения, потребность в систематическом применении сГКС и неблагоприятный прогноз • Отсутствует аллергическая патология, имеется сочетание с полипозными риносинуситами • Возможно наличие непереносимости аспирина и нестероидных противовоспалительных препаратов • Отсутствует связь между экспозицией аллергенов и развитием симптомов/обострений БА • Отрицательные результаты кожных тестов и специфических IgE • Преобладающий эозинофильный характер воспаления (высокий уровень эозинофилов крови – 300 кл/мкл и выше) 	<ul style="list-style-type: none"> • Может манифестировать в детстве, отличается прогрессирующим течением и значительно утяжеляется во взрослом возрасте • Нередко это атопическая форма БА, модифицированная под воздействием внешнесредовых факторов (курение, хронические вирусные и бактериальные инфекции) • Может сочетаться с хроническим полипозным риносинуситом и аллергопатологией • Ухудшение течения БА после контакта с аллергенами • Положительные результаты кожных тестов и специфических IgE • Развитие эозинофильного воспаления как атопического, так и неаллергического генеза, характеризуется персистирующей эозинофилией крови и/или мокроты



IgE – иммуноглобулин E; IL – интерлейкин; NKT – натуральный киллер T; MHCII – главный комплекс гистосовместимости II; TCR – рецептор T-клеток; Th2 – T-хелпер 2; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин.

Рис. 1. Роль эозинофилов в развитии иммунного ответа 2-го типа

уровень эозинофилов крови ≥ 150 кл/мкл, и/или уровень эозинофилов мокроты $\geq 2\%$, и/или уровень оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) ≥ 20 ppb [4, 5].

Эозинофилы являются преобладающими эффекторными клетками воспалительного ответа при БА, и повышение их числа в крови и дыхательных путях – характерный признак данного заболевания (рис. 1). Они содержат различные эозинофильные протеины (главный протеин, эозинофильный катионный белок), ферменты (эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин), эйкозаноиды и ряд цитокинов. Результатом дегрануляции эозинофилов в легочной ткани является высвобождение их содержимого, что приводит как к прямому, так и опосредованному повреждению дыхательных путей.

Эозинофильное T2-воспаление характеризуется продукцией интерлейкина-5 (IL-5). IL-5 секретируется Th2-лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами и врожденными лимфоидными клетками 2-го типа – ILC2-клетками. Функциональная активность эозинофилов реализуется именно за счет этого цитокина. IL-5 определяет созревание и миграцию эозинофилов из костного мозга, дифференцировку, пролиферацию, миграцию в ткани, активацию и выживание эозинофилов; участвует в этих процессах путем связывания с рецептором IL-5 (IL-5R α), расположенным на поверхности эозинофилов и базофилов. Рецептор IL-5 представляет собой гетеродимер, содержащий 1- α -субъединицу (IL-5R α) и 1- β -субъединицу [13, 14].

Таким образом, эозинофилы – основные клетки, участвующие в формировании эозинофильного воспаления, а IL-5 – ключевой цитокин, реализующий и поддерживающий этот тип воспаления.

Показана высокая корреляция между эозинофилией дыхательных путей и периферической крови при БА. В этой связи выявление эозинофилов периферической крови является практичным методом для выявления БА с эозинофильным типом воспаления в повседневной клинической практике, поскольку их определение входит в общий анализ крови (ОАК), что доступно в практическом здравоохранении. Известно, что повышение уровня эозинофилов крови может коррелировать с отсутствием контроля и обострениями астмы. Однако необходимо помнить, что значения уровня эозинофилов колеблются в течение дня. На колебание уровня могут влиять прием СГКС или высоких доз ИГКС, различные методы подсчета и индивидуальная вариативность. Согласно рекомендации GINA 2021 г., при назначении поддерживающей биологической терапии у пациентов с ТБА с эозинофильным типом воспаления требуется выполнить дополнительную оценку уровня эозинофилов в случае зарегистрированного низкого уровня при первоначальной оценке [4, 15, 16]. Следует также отметить, что значимым критерием верификации диагноза ТБА с эозинофильным типом воспаления является хороший ответ на терапию анти-IL-5-препаратами.

Современная цель терапии БА – достижение контроля симптомов и предотвращение обострений, при этом для получения оптимального результата следует учитывать патогенетические особенности и механизм развития заболевания.

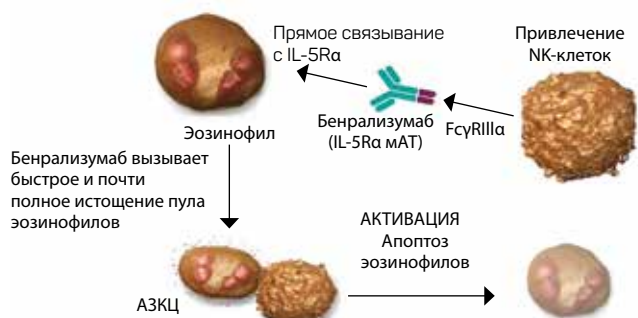
В последние несколько лет в лечении ТБА достигнуты значительные успехи. Понимание патогенеза заболевания привело к появлению новых селективных препаратов, действие которых направлено на молекулярные и клеточные механизмы [17]. IL-5 является привлекательной и перспективной терапевтической мишенью при ТБА с преобладанием эозинофильного типа воспаления.

В России зарегистрировано пять биологических препаратов, три из которых (меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб) направлены против активности IL-5. Данные препараты имеют разный механизм действия в отношении IL-5.

Меполизумаб и реслизумаб являются моноклональными антителами, направленными против IL-5, в результате действия которых блокируется циркулирующий и тканевой IL-5, что препятствует его взаимодействию со специфическим рецептором и таким образом снижает активность эозинофилов и способствует их апоптозу [18].

Иной механизм действия имеет бенрализумаб (Фазенра, АстраЗенека). Бенрализумаб представляет собой гуманизованное моноклональное антитело к субъединице рецептора IL-5R α . Отличительной особенностью механизма действия бенрализумаба является то, что он специфически связывается с IL-5R α , находящимся на поверхности эозинофилов, тем самым предотвращая взаимодействие IL-5 с его рецептором [13].

В отличие от меполизумаба и реслизумаба бенрализумаб вызывает полное или почти полное истощение эозинофилов, так как, связываясь на поверхности эозинофилов и базофилов со специфическими рецепторами, не только предотвращает их стимуляцию IL-5, но и индуцирует активный апоптоз эозинофилов через механизм антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности путем привлечения НК-клеток, макрофагов и нейтрофилов [19] (рис. 2).



АЗКЦ – антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность; mAb – моноклональное антитело.

Рис. 2. Механизм действия бенрализумаба

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрировано, что включение бенрализумаба в терапию неконтролируемой эозинофильной ТБА приводит к значительному снижению частоты обострений (на 42%); сокращению обращений за скорой и неотложной медицинской помощью (на 55%); увеличению показателей функции внешнего дыхания (на 116–159 мл); изменению показателя опросника ACQ-6 (на 0,25–0,29 балла); нормализации уровня эозинофилов (деплегия эозинофилов в крови – 100%, в слизистой бронхов – 96%); снижению доз сГКС (100%-ное снижение дозы сГКС или доза сГКС ≤ 5 мг/сут); достижению контроля заболевания и улучшению качества жизни (изменение AQLQ на 0,24–0,3 балла) (рис. 3).

Таким образом, с позиций доказательной медицины полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости бенрализумаба у пациентов с эозинофильной ТБА при наличии показаний к проведению биологической терапии [20–27].

Персонализированная терапия является современным подходом в медицине, который заключается в лечении не болезни, а пациента. Благодаря накоплению знаний о молекулярных механизмах развития БА расширяется применение таргетной терапии, действие которой направлено на определенные иммунопатогенетические механизмы.

Применение биологических препаратов – дорогостоящее лечение, поэтому с учетом высокой стоимости и избирательной эффективности предназначенных для терапии ТБА препаратов с целью предотвращения неоправданных затрат и получения максимального результата требуется тщательный и строгий отбор пациентов на основании клинико-биологических маркеров [5, 28].

Согласно имеющимся данным, стратегию применения таргетной анти-IL-5- или анти-IL-5Ra-терапии можно рассматривать для пациентов всех трех фенотипов Т2-эндотипа ТБА – неаллергической эозинофильной, сочетанной эозинофильной, а также тяжелой аллергической (как альтернативный вариант, например, при недостаточной эффективности предшествующего назначения

других моноклональных антител), при наличии персистирующей эозинофилии крови и рецидивирующих обострений БА за предшествующие 12 месяцев. Выбор конкретного препарата зависит от уровня эозинофилов: ≥ 150 кл/мкл – меполизумаб, ≥ 300 кл/мкл – бенрализумаб, ≥ 400 кл/мкл – реслизумаб [4, 5, 21, 29, 30].

Общими предикторами эффективности для анти-IL-5/IL-5Ra-препаратов при лечении ТБА с эозинофильным типом воспаления являются [21, 30]:

- неаллергическая эозинофильная БА, сочетанная, аллергическая эозинофильная БА;
- персистирующая эозинофилия крови (≥ 300 кл/мкл) (+++);
- большое количество обострений за прошлый год (+++);
- дебют БА во взрослом возрасте (++);
- полипоз носа (++);
- низкая β₂-обратимость;
- потребность в сГКС > 50% времени за один год.

Специфичные предикторы эффективности для терапии бенрализумабом при лечении ТБА с эозинофильным типом воспаления:

- уровень эозинофилов крови ≥ 300 кл/мкл; два и более обострений за предшествующий год, уровень IgE нормальный или повышенный;
- уровень эозинофилов крови ≥ 150 кл/мкл; одно и более обострений за предшествующий год, терапия сГКС [20, 21, 23].

Следует также отметить, что определенными преимуществами бенрализумаба, в отличие от других генно-инженерных биологических препаратов, являются наиболее оптимальные режим дозирования и схема применения. Препарат вводится подкожно в дозе 30 мг, первые три инъекции – один раз в четыре недели, впоследствии – один раз в восемь недель. Способ введения – подкожная инъекция в область плеча, бедра или живота [31]. Рекомендуемый уровень эозинофилов до старта терапии ≥ 300 кл/мкл [29].

Бенрализумаб (Фазенра) был зарегистрирован в России в 2019 г. в качестве дополнительной поддерживающей терапии для лечения тяжелой БА с эозинофильным фенотипом у взрослых пациентов с 18 лет. Безусловно, в настоящее время интерес представляет изучение результатов эффективности и безопасности терапии бенрализумабом в исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики [32]. Особое значение имеют долгосрочные наблюдения за пациентами, получающими данный вид терапии, так как требуются оценка безопасности и контроль нежелательных явлений. При использовании биологической терапии необходимы регулярный мониторинг лабораторных показателей и оценка тяжести течения БА.

Наше наблюдение проводилось в условиях реальной клинической практики с целью оценить эффективность и безопасность бенрализумаба у пациентов с ТБА

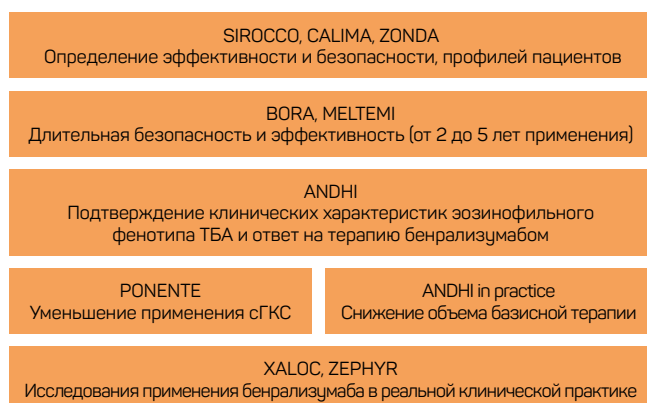


Рис. 3. Ключевые исследования эффективности и безопасности применения бенрализумаба при эозинофильной ТБА

с эозинофильным типом воспаления, получавших терапию более одного года. Обследование пациентов, получавших бенрализумаб, включало оценку жалоб, анамнез, проводимую терапию, определение содержания эозинофилов в крови, показатели спирометрии и данные опросника по контролю бронхиальной астмы (АСQ-5).

Клинический случай 1. Пациентка А., 62 года

Анамнестические данные. Диагноз БА с возраста 44 лет, течение БА практически сразу носило тяжелый характер, с кратковременными периодами относительного улучшения с момента верификации диагноза. В анамнезе с 32-летнего возраста – хронический полипозный риносинусит, по поводу которого трижды проводилась полипэктомия. Пациентка не курит и никогда не курила. Аллергоанамнез и результаты аллергологического обследования *in vitro* – специфические иммуноглобулины (Ig) E к бытовым, грибковым и пыльцевым аллергенам отрицательные. Кожное тестирование в связи с тяжелым течением заболевания не проводилось. Уровень суммарного IgE варьировал от 85 до 115 МЕ/мл. В ОАК – постоянная эозинофилия (380 кл/мкл). Глистная инвазия не выявлена. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки – усиление легочного рисунка. При рентгенологическом обследовании придаточных пазух носа – полипоз пазух носа. Спирометрия: снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (70,45%) и проходимости дыхательных путей (ОФV₁ – 46,10%; ОФV₁/ФЖЕЛ% – 51,81%). Бронходилатационная проба положительная (прирост ОФV₁ +12,50%). Балл опросника АСQ-5 – 4,0, что говорит о неконтролируемом течении БА. Тяжелое течение БА явилось основанием для получения пациенткой группы инвалидности. В связи с недостаточным контролем БА пациентка часто (более пяти раз в год) получала курсами сГКС, в последние два года сГКС применялись в постоянном режиме без снижения дозы и отмены. Количество госпитализаций – до 5–7 раз в год. Во время госпитализаций получала парентеральные и пероральные сГКС, ИГКС/ДДБА в высоких дозах, интраназальные ГКС, антилейкотриеновые препараты, при присоединении инфекционных осложнений в виде гнойного пансинусита и инфекции нижних дыхательных путей – системную антибактериальную терапию.

При обращении в Пензенскую городскую клиническую больницу (ПГКБ) № 4 (клиническая база кафедры клинической аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) проведен консилиум и поставлен диагноз: ТБА, неаллергический эозинофильный фенотип, неконтролируемое течение; хронический полипозный риносинусит. В связи с тяжестью течения заболевания консилиумом рекомендовано проведение генно-инженерной биологической терапии. Выбор сделан в пользу

бенрализумаба. Обоснованием данного назначения послужили клиничко-иммунологические характеристики течения БА. На этот момент пациентка регулярно получала базисную терапию: ингаляционную терапию – салметерол/флутиказон 50/500 мкг по одному вдоху два раза в сутки, тиотропия бромид 2,5 мкг по два вдоха один раз в сутки; антилейкотриеновый препарат монтелукаст 10 мг один раз в сутки; интраназальный ГКС мометазона фураат 50 мкг по два впрыска два раза в сутки; сГКС преднизолон 5 мг 20 мг/сут, что соответствовало 5-й ступени терапии БА. Дозу сГКС не удавалось снизить в течение последних двух лет терапии. Как известно, на фоне применения сГКС быстро и часто развиваются множественные побочные эффекты, что, несомненно, является существенным недостатком данной терапии. Опасность возникновения нежелательных последствий возрастает при назначении режима высоких доз, при увеличении сроков лечения и у пациентов старшего возраста. В связи с достаточно длительным курсом сГКС у пациентки развились побочные явления – ожирение 2-й степени, остеопороз (перелом левой конечности в 2020 г.), ухудшилось течение гипертонической болезни. Кроме того, усилились тревога и депрессивное состояние. На фоне терапии сГКС улучшения контроля БА не наблюдалось.

В связи с неэффективностью проводимого ранее лечения, а также развитием множественных побочных эффектов от предыдущей терапии принято решение назначить таргетную терапию препаратом бенрализумаб. Терапия бенрализумабом согласно инструкции (30 мг подкожно каждые четыре недели (первые три инъекции), далее 30 мг подкожно каждые восемь недель) инициирована с октября 2020 г. Данную терапию пациентка получает по настоящее время. С целью контроля и наблюдения за пациенткой препарат применялся в условиях круглосуточного стационара. Эффективность проводимой терапии оценивали по истечении месяца применения, затем через три месяца и через один и два года. При динамическом наблюдении практически в первый месяц от старта терапии отмечен значительный терапевтический результат, выражающийся в существенном уменьшении жалоб и симптомов БА. В ОАК – снижение содержания эозинофилов до 30 кл/мкл; улучшение контроля БА по опроснику АСQ-5 (снижение до 1,6 балла); увеличение ОФV₁ до 66,42% по данным спирометрии. На момент третьей инъекции препарата (декабрь 2020 г.) достигнут контроль над заболеванием (0,6 балла по АСQ-5), ОФV₁ – 75,77%. В этой связи рекомендовано снижение текущей дозы сГКС (преднизолон 20 мг/сут). Снижение дозы проходило с постепенным ее уменьшением в течение двух месяцев. На фоне снижения дозы сГКС ухудшения состояния и потери контроля БА не отмечено. Принято решение отменить сГКС. Проведены достаточно быстрое снижение дозы и отмена сГКС, хотя при бо-



лее длительном приеме препаратов данной группы, как правило, требуется более медленное снижение. Полный отказ от сГКС не привел к потере контроля БА, а с течением времени у пациентки снизился вес и стабилизировалось течение гипертонической болезни. На отрезке времени один год: АСQ-5 – снижение до 0,6 балла, увеличение ОФВ₁ до 85,42%. К окончанию второго года терапии контроль сохранился: АСQ-5 – снижение до 0,6 балла, ОФВ₁ – 81,27% (рис. 4).

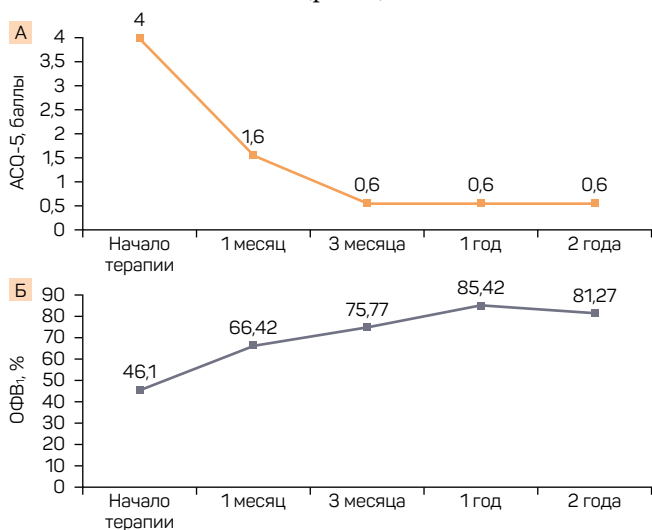


Рис. 4. Клинический случай 1. Динамика показателей индекса АСQ-5 (А) и ОФВ₁ (Б) у пациентки с эозинофильным фенотипом ТБА на фоне терапии бенрализумабом (Фазенра)

Безопасность препарата оценивали на основании анализа частоты и выраженности нежелательных явлений во время проведения терапии. Примечательно, что, несмотря на длительный режим применения, переносимость препарата была отличной – нежелательных явлений не отмечалось. При нахождении в стационаре в динамике с целью мониторинга общего состояния и функции различных систем и органов проводился ряд дополнительных лабораторных и инструментальных обследований, включавших общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы и почек, рентгенографию органов грудной клетки, по результатам которых значимых отклонений не выявлено.

Клинический случай 2. Пациентка Д., 41 год

Диагноз БА с возраста 15 лет, после назначения базисной терапии ИГКС/ДДБА в средних дозах отмечалось значительное улучшение состояния. С возраста 19 лет течение БА после первых родов существенно ухудшилось, приобрело более тяжелый характер, с кратковременными периодами относительного улучшения. В анамнезе с 12-летнего возраста аллергический ринит, персистирующее течение. Пациентка не курит и никогда не курила. Аллергоанамнез и результаты аллергологического обследования *in vitro* (специфические IgE к бытовым и гриб-

ковым пылевым аллергенам) подтвердили бытовую и грибковую сенсibilизацию. Аллерген-специфическую терапию (АСИТ) провести не удалось в связи с частыми обострениями. Уровень суммарного IgE варьировал от 246 до 515 МЕ/мл. В ОАК обращала на себя внимание перманентная эозинофилия (620 кл/мкл). Глистная инвазия не выявлена. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки выявлено усиление легочного рисунка. Спирометрия: нормальное значение ФЖЕЛ (86,12%) и снижение проходимости дыхательных путей (ОФВ₁ – 52,58%, ОФВ₁/ФЖЕЛ% – 49,56%). Бронходилатационная проба положительная (прирост ОФВ₁ +14,45%). Балл опросника АСQ-5 – 3,6, что говорит о неконтролируемом течении БА. В последние три года в связи с недостаточным контролем БА пациентка часто (более четырех раз в год) получала курсами сГКС. Количество госпитализаций составляло до 4–5 раз в год. Во время госпитализаций получала парентеральные и пероральные сГКС, ИГКС/ДДБА в высоких дозах, интраназальные ГКС, антилейкотриеновые препараты. В связи с тяжестью состояния пациентка в течение года получала системную биологическую терапию препаратом омализумаб – без значимого улучшения состояния.

При обращении в ПГКБ № 4 проведен консилиум и поставлен диагноз: ТБА, аллергический эозинофильный фенотип, неконтролируемое течение; аллергический ринит, персистирующее течение. В связи с тяжестью течения заболевания и неэффективностью лечения препаратом омализумаб консилиумом рекомендовано проведение альтернативной генно-инженерной биологической терапии препаратом бенрализумаб (Фазенра). Обоснованием данного назначения послужила в первую очередь неэффективность лечения препаратом первого выбора (омализумаб) согласно рекомендованному протоколу лечения ТБА.

На этот момент пациентка получала регулярно базисную терапию: ингаляционную терапию – формотерол/будесонид 4,5/160 мкг по два вдоха два раза в сутки, тиотропия бромид 2,5 мкг по два вдоха один раз в сутки; интраназальный ГКС флутиказона фураат 50 мкг по два впрыска два раза в сутки; сГКС преднизолон 5 мг – 10 мг/сут, что соответствовало 5-й ступени терапии БА. На фоне данной терапии значимого улучшения контроля БА не наблюдалось.

Лечение бенрализумабом проводилось согласно инструкции и инициировано с августа 2020 г. Эту терапию пациентка получает по настоящее время. В данном наблюдении также отмечалась быстрая положительная динамика в виде уменьшения симптомов заболевания. В течение 2021–2022 гг. не было обострений БА, отмечалось значительное улучшение контроля БА, кроме того, значительно уменьшились назальные симптомы. В ОАК – снижение содержания эозинофилов до 90 кл/мкл, улучшение контроля БА по опроснику АСQ-5 (снижение до 1,2 балла), увеличение ОФВ₁ до 75,96% по данным спирометрии. На момент третьей инъекции препарата достигнут контроль над заболеванием (0,6 балла по АСQ-5),

ОФВ₁ – 77,23%. В этой связи рекомендована отмена текущей дозы сГКС (преднизолон 10 мг/сут). Снижение дозы проходило с постепенным ее уменьшением в течение месяца. На фоне снижения дозы сГКС ухудшения состояния и потери контроля БА не было. На отрезке времени один год: АСQ-5 – снижение до 0,4 балла, увеличение ОФВ₁ до 82,29%. К окончанию второго года терапии контроль сохранился: АСQ-5 – 0,6 балла, увеличение ОФВ₁ до 83,44% (рис. 5).

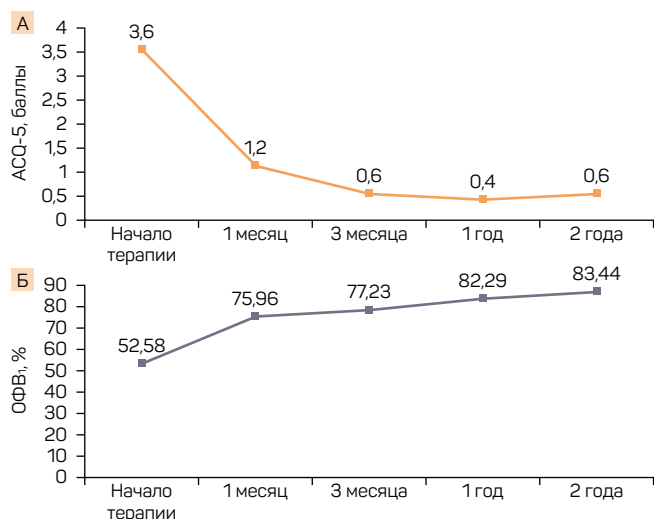


Рис. 5. Клинический случай 2. Динамика показателей индекса АСQ-5 (А) и ОФВ₁ (Б) у пациентки с эозинофильным фенотипом ТБА на фоне терапии бенрализумабом (Фазенра)

В настоящее время пациентка принимает будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по две ингаляции два раза в сутки и по потребности, монтелукаст 10 мг в сутки, флутиказона фураат 50 мкг по одному впрыску два раза в сутки. В дальнейшем рассматривается возможность проведения АСИТ аллергеном клеща домашней пыли.

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения наглядно демонстрируют высокую эффективность и безопасность бенрализумаба в терапии ТБА. Обе пациентки в настоящее время продолжают получать препарат.

Таким образом, при выборе препарата биологической терапии с целью достижения оптимального эффекта необходимо тщательно оценивать клинико-иммунологические характеристики заболевания, учитывать риски и пользу. Согласно нашему опыту, высокая клиническая эффективность бенрализумаба при применении в течение длительного времени сочетается с благоприятным профилем системной безопасности. Важно, что при длительном применении эффект препарата не снижается, а переносимость и безопасность сохраняются, что свидетельствует о его низкой иммуногенности. Бенрализумаб предназначен для длительного применения, однако требуется оценка необходимости продолжения терапии

по крайней мере ежегодно, учитывая степень тяжести и характер течения заболевания. Возможности выбора безопасной системной биологической терапии, несомненно, способствуют адекватному контролю заболевания.

Подводя итог, можно сказать, что лечение ТБА, несмотря на наличие новых терапевтических стратегий в лечении, представляет значительную сложность. В связи с наличием трех зарегистрированных препаратов моноклональных антител, направленных против IL-5, нередко практикующему врачу сложно сделать правильный выбор. В настоящее время ведущими экспертами разработан и предложен алгоритм выбора таргетной терапии для пациентов с ТБА, на который следует ориентироваться при назначении лечения [5].

Приведенные клинические наблюдения наглядно демонстрируют трудности в достижении контроля ТБА, однако верно подобранный препарат таргетной терапии обеспечит наилучший результат. Для пациентов с ТБА и признаками выраженного персистирующего неконтролируемого эозинофильного воспаления бенрализумаб может быть препаратом первого выбора.

Заключение

Перспективы лечения ТБА связаны с применением препаратов биологической терапии, действие которых направлено на его определенные иммунопатогенетические механизмы. Бенрализумаб является анти-IL-5-Ra моноклональным препаратом, предназначенным для лечения тяжелой эозинофильной БА. Введение бенрализумаба осуществляется по комфортной для пациента схеме. Препарат имеет хорошую доказательную базу, его клиническая эффективность и безопасность доказаны во многих рандомизированных клинических исследованиях и исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики. Бенрализумаб обеспечивает достижение контроля и клинической ремиссии ТБА и способствует снижению доз или полной отмене поддерживающей терапии сГКС, что наглядно демонстрируют наши наблюдения. Важно помнить, что назначение биологических препаратов, в том числе бенрализумаба, требует тщательного отбора пациентов на основании клинических и биологических маркеров с целью достижения оптимального результата и рационального использования бюджетных средств.

Литература

1. Alves M.F., da Fonseca D.V., de Melo S.A.L. et al. New therapeutic targets and drugs for the treatment of asthma. *Mini Rev. Med. Chem.* 2018; 18 (8): 684–696.
2. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Союза педиатров России. 2021. [Электронный ресурс]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2.
3. Ненашева Н.М. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии. *Медицинский совет.* 2018; (15): 44–52.



4. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescents and adults patients. Diagnosis and management. v.3.0. 2021. [Электронный ресурс] <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SCREEN-WMS.pdf>.
5. Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. Пульмонология. 2020; 30 (2): 227–244.
6. Tan L.D., Bratt J.M., Godor D. et al. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J. Asthma Allergy*. 2016; (9): 71–81.
7. Skolnik N.S., Carnahan S.P. Primary care of asthma: new options for severe eosinophilic asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019; 35 (7): 1309–1318.
8. Анаев Э.Х., Княжеская Н.П., Белевский А.С. Таргетная терапия при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: выбор правильного биологического препарата. Практическая пульмонология. 2019; 3: 15–24.
9. Ray A., Raundhal M., Oriss T.B. et al. Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (7): 2394–2403.
10. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634.
11. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224.
12. De Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (2): 00100–2015.
13. Pelaia C., Calabrese C., Vatrella A. et al. Benralizumab: from the basic mechanism of action to the potential use in the biological therapy of severe eosinophilic asthma. *Biomed Res. Int.* 2018; 2018: 4839230.
14. Hillas G., Fouka E., Papaioannou A.I. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020; 14 (4): 353–365.
15. Carr T.F., Berdnikovs S., Simon H.-U. et al. Eosinophilic bioactivities in severe asthma. *World Allergy Organ J.* 2016; 9: 21.
16. George-Gay B., Parker K. Understanding the complete blood count with differential. *J. Perianesth. Nurs.* 2003; 18 (2): 96–114; quiz 115–117.
17. Patel S.S., Casale T.B., Cardet J.C. Biological therapies for eosinophilic asthma. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2018; 18 (7): 747–754.
18. Bakakos A., Rovina N., Bakakos P. Treatment challenges in severe eosinophilic asthma: differential response to anti-IL-5 and anti-IL-5R therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (8): 3969.
19. Sehmi R., Lim H.F., Mukherjee M. et al. Benralizumab attenuates airway eosinophilia in prednisone-dependent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (4): 1529–1532.
20. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2115–2127.
21. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2128–2141.
22. Goldman M., Hirsch I., Zangrilli J.G. et al. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017; (33): 1605–1613.
23. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458.
24. Busse W.W., Bleecker E.R., FitzGerald J.M. et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (1): 46–59.
25. Harrison T.W., Chanez P., Menzella F. et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (3): 260–274.
26. Menzies-Gow A., Gurnell M., Heaney L.G. et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (1): 47–58.
27. Louis R. Poster presented at ERS International Virtual Congress. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (34): 3227–3337.
28. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Блинова Е.В. и др. Новые возможности терапии пациентов с эозинофильным типом тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2019; 21: 111–116.
29. Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1900588.
30. Brusselle G., Germinaro M., Weiss S., Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 43: 39–45.
31. Инструкция по медицинскому применению препарата Фазенра (бенрализумаб) от 15.10.2019. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9232e2f7-f069-4f34-b117-89fed8bff5a3.
32. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Скларова Д.Б., Петрова М.А. Эффективность бенрализумаба при лечении эозинофильного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 628–634.

