



## Клиническая ремиссия при бронхиальной астме

М.Ю. Передельская, Н.М. Ненашева, О.В. Себекина, А.С. Белевский

Бронхиальная астма (БА) сложное гетерогенное хроническое заболевание. В разные периоды менялись подходы к классификации и терапевтическим целям при лечении БА. В настоящее время в целях таргетирования терапии и подбора персонализированного лечения, особенно у пациентов с тяжелой БА, принято понятие эндотипа БА, который в первую очередь учитывает профиль воспаления в нижних дыхательных путях. Основной целью терапии БА является достижение и поддержание контроля заболевания. Однако в последнее время среди ученых и исследователей появилось мнение, что у пациентов с БА возможно достижение ремиссии заболевания. Обсуждение данной концепции было возобновлено в результате внедрения в терапию БА генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые направлены против определенных молекул цитокинов и иммуноглобулина E (IgE), экспрессирующихся в избытке и обуславливающих конкретные патобиологические механизмы. В рамках этой концепции в качестве критериев ремиссии предложено рассматривать достижение таких показателей, как отсутствие обострения в течение 12 мес, отсутствие потребности в системных глюкокортикостероидах, улучшение функциональных показателей легких и достижение контроля заболевания. Статья посвящена рассмотрению предложенной концепции клинической ремиссии и оценке возможности достижения ремиссии на примере применения одного из ГИБП – бенрализумаба (моноклональное антитело IgG<sub>1</sub>/κ, связывающееся с α-субъединицей рецептора к интерлейкину-5). Представлен ряд исследований по эффективности достижения клинической ремиссии на фоне применения бенрализумаба.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, клиническая ремиссия, бенрализумаб.

### Понятие клинической ремиссии бронхиальной астмы

Целью обращения пациента к врачу в первую очередь является излечение от болезни или достижение такого ее течения, которое позволит сохранить приемлемый и желаемый образ жизни с минимальными усилиями и минимальными возможными последствиями. Для многих хро-

нических заболеваний полное выздоровление остается целью научных изысканий и на настоящий момент пока невозможно. Однако даже в таких случаях рациональная терапия позволяет достичь хорошего качества жизни и справиться с основными симптомами болезни. Состояние, когда симптомы заболевания не беспокоят или значительно ослабевают, называется полной или частичной ремиссией соответственно. В свою очередь, для определения состояния, при котором пациент не испытывает симптомов болезни при условии адекватной терапии, существует понятие контроля заболевания.

При ведении пациентов с бронхиальной астмой (БА) в условиях клинической практики врачи ориентируются на понятие контроля заболевания. Показатели контроля следующие: это такое состояние пациента, при котором в течение 4 нед он не испытывает ночных пробуждений из-за БА, у него отсутствуют ограничения повседневной активности, связанные с болезнью, а возникновение симптомов БА, как и потребности в бронхолитиках короткого действия, отмечается менее 2 раз в неделю [1].

Известно, что у части пациентов с БА может развиваться полная ремиссия заболевания, которая характеризуется отсутствием каких-либо клинических проявлений болезни. Чаще всего это наблюдается у подростков. Однако даже у пациентов, достигших ремиссии БА или “перерос-

**Марина Юрьевна Передельская** – канд. мед. наук, ассистент кафедры аллергологии и иммунологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России; врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения ГБУЗ “Городская клиническая больница № 24” Департамента здравоохранения города Москвы.

**Наталья Михайловна Ненашева** – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России; врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения ГБУЗ “Городская клиническая больница № 24” Департамента здравоохранения города Москвы.

**Оксана Владимировна Себекина** – канд. мед. наук, доцент кафедры аллергологии и иммунологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России; врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения ГБУЗ “Городская клиническая больница № 24” Департамента здравоохранения города Москвы.

**Андрей Stanisлавович Белевский** – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва.

**Контактная информация:** Передельская Марина Юрьевна, [concy1984@gmail.com](mailto:concy1984@gmail.com)



ших” БА, может развиваться рецидив уже в более позднем возрасте. И в настоящее время медицинское сообщество не располагает точными критериями, которые бы позволили выделить тех пациентов из группы полной ремиссии, у кого рецидив БА все-таки возникнет.

Тем не менее можно обозначить факторы, связанные со спонтанной ремиссией БА: это легкое течение заболевания, сохранная функция легких, полный контроль симптомов, молодой возраст пациента, ранняя манифестация заболевания, короткая его продолжительность, минимально выраженная бронхиальная гиперреактивность, отсутствие в анамнезе сопутствующих заболеваний и/или курения, отказ от курения [2].

Вопрос о возможности достижения ремиссии БА широко обсуждается в научном мире. Так, по предложению D. Thomas et al., клиническую ремиссию БА возможно диагностировать в случае сочетания на фоне продолжающейся терапии или без нее: 1) высокого уровня контроля заболевания (отсутствие симптомов и обострений БА на протяжении  $\geq 12$  мес); 2) сохранной или близкой к ней функции легких [2].

Однако даже у тех пациентов, которые достигли клинической ремиссии БА по предложенным критериям, часто встречаются стойкие патогенетические отклонения, не позволяющие говорить об отсутствии риска последующего рецидива. В связи с этим в описание полной ремиссии БА предложено включать информацию о том, что она дополнительно подразумевает нормализацию или стабилизацию патогенетических изменений. Интересен тот факт, что ремиссия БА, распространенность которой у взрослых пациентов, по разным данным, колеблется от 2 до 52%, характеризуется в основном как самопроизвольная, т.е. как результат естественного течения болезни [2].

Таким образом, в настоящее время ремиссия БА описывается только как спонтанное прекращение активности заболевания, однако, по мнению A. Menzies-Gow et al., ремиссию можно рассматривать как терапевтическую мишень [3]. Это стало возможным лишь в условиях появления таргетной терапии БА, когда фокус лечебной стратегии переместился на уровень регуляции ключевых патофизиологических путей болезни. На сегодняшний день терапевтическая тактика в отношении БА прошла эволюционный путь развития от симптоматического применения бронхолитиков до использования специфических молекул, направленных на регуляцию воспаления в дыхательных путях.

Включение в терапию генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), направлен-

ных на конкретные пути воспаления, повысило эффективность контроля БА даже у пациентов с тяжелой формой заболевания. Именно эти успехи в лечении пробудили интерес к возможному достижению полной ремиссии, а также были предложены критерии ремиссии во время проведения ГИБП-терапии (ГИБТ), которые активно обсуждаются в настоящее время [4]:

1) высокий уровень контроля БА (отсутствие симптомов болезни);

2) улучшение и стабилизация функции легких;

3) отсутствие необходимости в приеме системных глюкокортикостероидов (СГКС).

Биологические препараты высокоэффективны в сокращении числа ежегодных обострений БА, уменьшении ее симптомов и улучшении функции легких в определенных популяциях пациентов с тяжелой формой болезни [4].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, одобренным Минздравом России, и рекомендациям экспертов GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме) 2022 г., основной терапевтической стратегией является достижение контроля и предотвращение обострений БА [1, 5]. В будущем, вероятно, понятие “клиническая ремиссия” при БА будет распространено на состояние или период с низкой или нулевой клинической активностью заболевания не только вследствие спонтанных причин, но и в результате проводимой терапии [6].

Таким образом, открытие ГИБП и их применение сделали возможным достижение рассматриваемых критериев полной ремиссии у пациентов с тяжелой БА (ТБА). В настоящее время в мире и в России зарегистрированы 5 ГИБП для лечения ТБА: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб.

### **Бронхиальная астма, требующая лечения с помощью ГИБП**

По своей природе БА является гетерогенным заболеванием с варибельным течением. На сегодняшний день описаны патофизиологические механизмы, служащие основой для выделения эндотипов БА, которые фиксируют различия в процессах патологического воспаления, протекающих на клеточном и молекулярном уровнях, у пациентов с одной и той же болезнью. Лечение БА, учитывающее ее эндотипы, позволяет персонализировать терапевтическую тактику в отношении болезни и сделать более прогнозируемым ответ пациентов на врачебные назначения.

После открытия (более 30 лет назад) классических подмножеств CD4<sup>+</sup> Т-хелперных клеток



(субпопуляции Th1 и Th2) было быстро установлено, что клетки Th2 являются основным драйвером эозинофильного воспаления в дыхательных путях, в ходе которого производятся интерлейкин-4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, как запускающие, так и поддерживающие это воспаление. По морфологическому признаку, заключающемуся в присутствии или отсутствии эозинофилии дыхательных путей, более 20 лет назад S.E. Wenzel et al. стратифицировали ТБА на 2 подтипа [7]. Это впоследствии привело к выделению 2 основных эндотипов БА – с высокой и с низкой активностью Т2-воспаления, или эозинофильный и неэозинофильный соответственно [8].

Среди всех пациентов с БА наибольшие экономические затраты системы здравоохранения (половина всех средств, тратящихся на нозологию) приходится на небольшую часть больных ТБА (3–10%) [4, 9, 10]. У этих пациентов традиционная фармакотерапия зачастую не приносит ожидаемой пользы. Рефрактерность к лечению у них проявляется в виде высокой частоты обострений, незапланированных визитов к врачу, обращений за неотложной медицинской помощью и госпитализаций, связанных с БА [4, 9, 10]. При этом частота встречаемости Т2-типа воспаления в дыхательных путях у больных ТБА довольно высокая. Так, по данным цитологического анализа образцов мокроты пациентов с ТБА из бельгийского регистра было выявлено, что [11]:

- в 55% случаев характерным является эозинофильный тип воспаления в дыхательных путях (эозинофилы  $\geq 3\%$ );
- в 21% – нейтрофильный (нейтрофилы  $\geq 76\%$ );
- в 18% – малогранулоцитарный;
- в 6% – смешанный (эозинофилы  $\geq 3\%$  и нейтрофилы  $\geq 76\%$ ).

Согласно результатам этого же исследования, у 57% пациентов с ТБА был выявлен Т2-эндотип, а 43% больных имели не-Т2-эндотип БА [11]. По данным Общероссийского регистра пациентов с ТБА, подавляющее число пациентов имеют Т2-эндотип – 94,8% (по данным оценки эозинофилии крови), из них 69% соответствуют аллергическому фенотипу БА (по данным оценки концентрации иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови) [12].

Для эозинофильного эндотипа БА характерны большая выраженность симптомов, наличие атопии, при нем реже встречаются поздний дебют заболевания и сопутствующие назальные полипы. При этом большая часть больных с Т2-типом воспаления дыхательных путей хорошо отвечают на ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), у них чаще встречается легкое или

средней тяжести течение БА. Вместе с тем пациенты с эозинофильной ТБА, напротив, характеризуются снижением ответа на терапию ИГКС или полным его отсутствием, склонностью к неконтролируемому течению заболевания с частыми и тяжелыми обострениями [13].

Описанную трансформацию основных характеристик болезни у больных эозинофильной ТБА связывают с длительной персистенцией Т2-типа воспаления в дыхательных путях, которая приводит к необратимым структурным изменениям, называемым ремоделированием стенки бронхов, что морфологически описывается как сочетание:

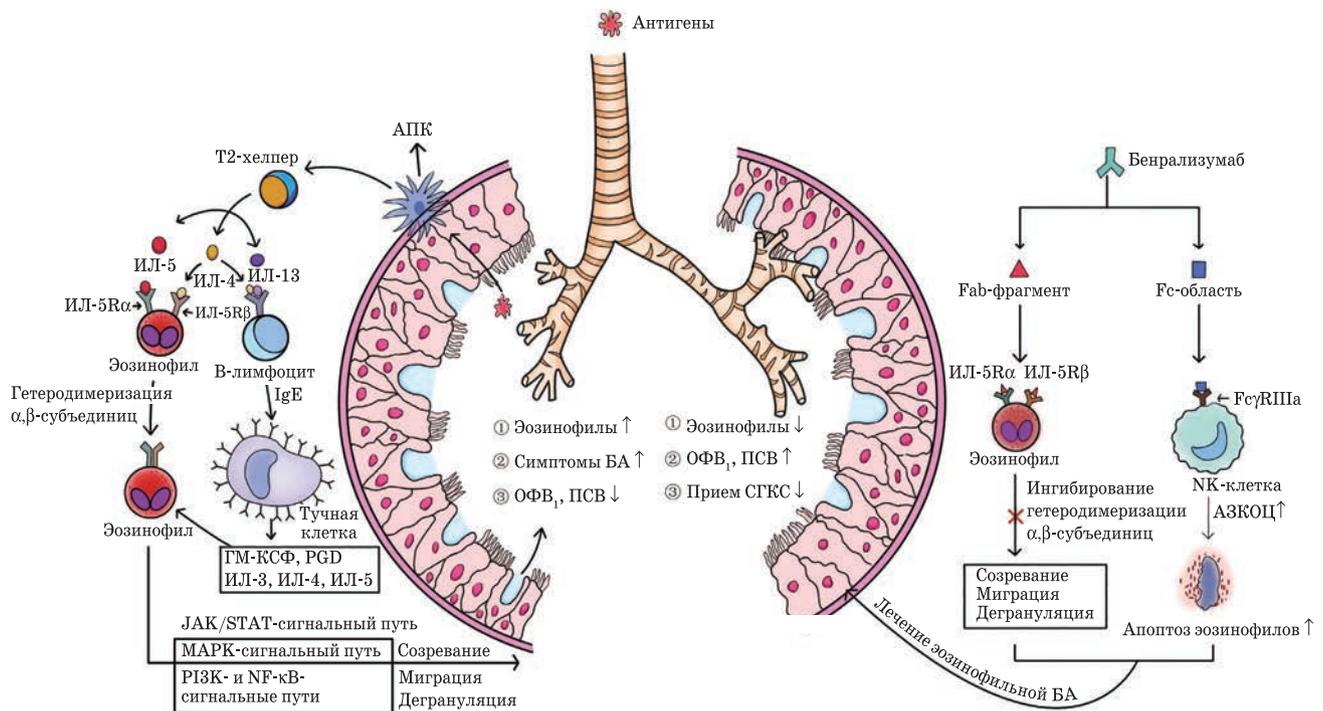
- 1) бокаловидно-клеточной гиперплазии желез подслизистого слоя;
- 2) гиперплазии и гипертрофии гладкой мускулатуры;
- 3) гиперваскуляризации подслизистого слоя;
- 4) очаговых отложений коллагена под базальной мембраной слизистой оболочки;
- 5) субэпителиального фиброза.

Указанные изменения напрямую коррелируют с тяжестью БА и наряду с частыми обострениями приводят к прогрессирующему снижению функции легких у больных, а стандартная ингаляционная терапия, включая использование ИГКС, практически не оказывает влияния на этот процесс у таких пациентов [14].

Долгое время единственной возможностью коррекции прогрессирующего ухудшения состояния при эозинофильной ТБА было применение СГКС как в качестве поддерживающей терапии, так и при развитии обострений БА. Внедрение ГИБП в терапевтическую практику позволило предложить альтернативу СГКС. Практика проведения ГИБТ подтверждает возможность достижения контроля ТБА с минимальным риском нежелательных реакций и дает надежду на то, что в будущем новый подход к лечению БА позволит достигать фармакологической ремиссии этого заболевания.

### **Механизм действия бенрализумаба и терапевтические эффекты в отношении достижения ремиссии**

Воспаление в нижних дыхательных путях, наблюдающееся у пациентов с ТБА, неоднородно, поэтому требуется более 1 терапевтической модальности для эффективного воздействия на патологические процессы, лежащие в основе заболевания. Так, у пациентов с ТБА и эозинофильным типом воспаления в настоящее время доступны для применения ГИБП, мишенями которых являются IgE, ИЛ-5 или рецептор к ИЛ-5 (ИЛ-5R), ИЛ-4, ИЛ-13 и TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин).



**Рис. 1.** Патогенез эозинофильной БА (слева) и механизм действия бенрализумаба (справа) (адаптировано из [19]). АЗКОЦ – антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность, АПК – антигенпрезентирующая клетка, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ПСВ – пиковая скорость выдоха, JAK/STAT – Янус-киназа/преобразователь сигнала и активатор транскрипции, MAPK – митогенактивируемая протеинкиназа, PGD – простагландин D, PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа, NF-κB – ядерный фактор κB, NK – натуральный киллер.

Ключевую патогенетическую роль в формировании Т2-типа реакции играет ИЛ-5, поскольку он отвечает за продукцию эозинофилов в костном мозге, их миграцию в кровь, рекрутирование и активацию в зоне воспаления. Следовательно, ИЛ-5 и его рецепторы являются подходящими биологическими мишенями для селективных биологических препаратов, которые играют важную роль в лечении эозинофильной ТБА, в том числе рефрактерной к СГКС.

Стимуляция ИЛ-5 дифференцировки эозинофилов из гемопоэтических клеток, их пролиферации, выживания и дальнейшей адгезии, хемотакции и дегрануляции этих активированных клеток в зоне воспаления приводит к высвобождению цитотоксических белков эозинофилов, таких как эозинофильный катионный белок, нейротоксин и эозинофильная пероксидаза, которые повреждают эпителиальный клеточный слой дыхательных путей [15]. Против эффектов ИЛ-5 были синтезированы несколько моноклональных антител (МАТ) – меполизумаб и реслизумаб, связывающие непосредственно ИЛ-5, и бенрализумаб, связывающий ИЛ-5R [16]. Эти препараты продемонстрировали достоверную терапевтическую эффективность, улучшая кон-

троль БА, снижая частоту ее обострений и уменьшая потребность в применении СГКС [17].

В частности, бенрализумаб представляет собой гуманизированное МАТ IgG<sub>1</sub>/κ, характеризующееся двойственным механизмом действия. Оно связывается с α-субъединицей ИЛ-5R (ИЛ-5Rα), расположенной на поверхности эозинофилов, базофилов и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа, блокируя тем самым сигналы ИЛ-5 с этих рецепторов [18]. Кроме того, Fc-фрагмент МАТ бенрализумаба связывается с рецепторами FcγRIIIa (CD16a), расположенными на поверхности макрофагов и естественных клеток-киллеров, что вызывает активацию антителозависимой цитотоксичности у этих клеток, приводящей к апоптозу эозинофилов [18]. Подробнее механизм действия бенрализумаба представлен на рис. 1.

В 2017 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration – Агентство по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) одобрило применение бенрализумаба при эозинофильной ТБА у пациентов с 12 лет и старше. В Российской Федерации препарат зарегистрирован в 2019 г. для применения у пациентов старше 18 лет, страдающих эозинофильной ТБА.

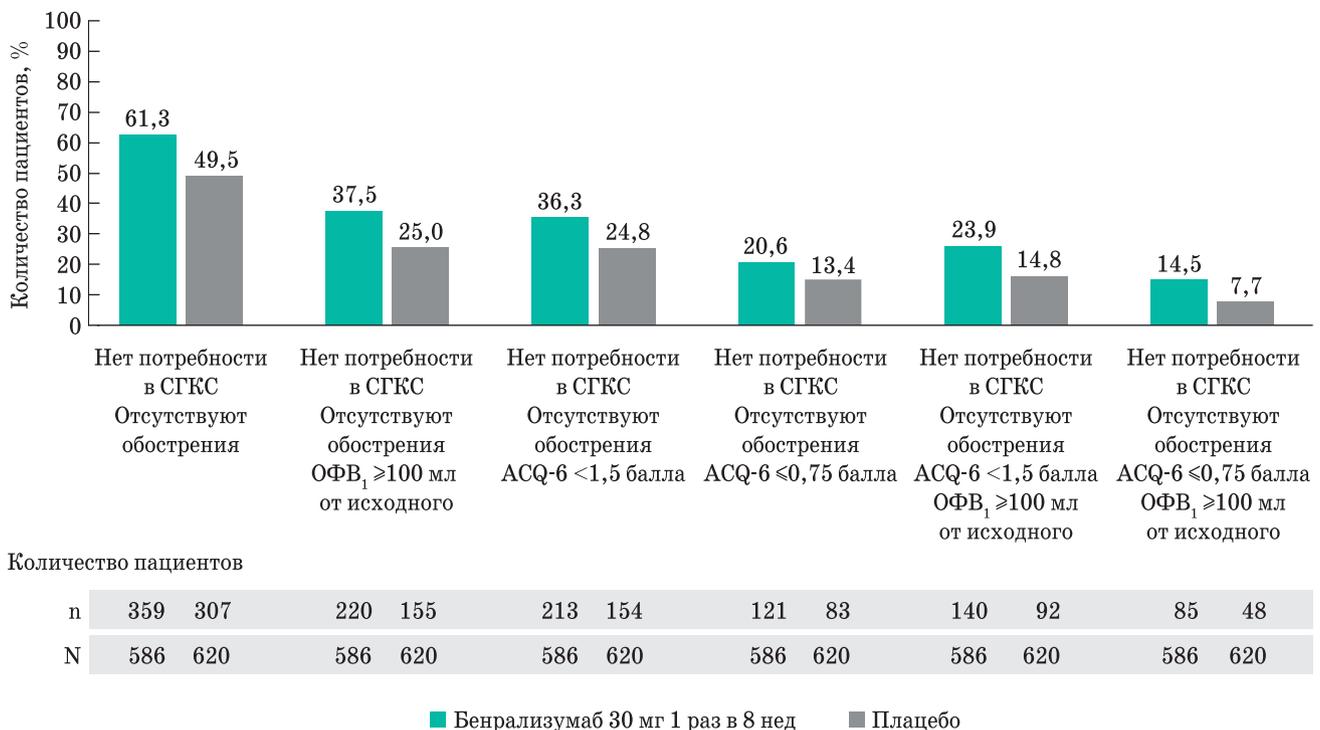


**Рис. 2.** Составное определение клинической ремиссии ТБА, используемое в ретроспективном анализе (адаптировано из [22]). ОФV<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, АСQ-6 – Asthma Control Questionnaire 6 (опросник по контролю БА из 6 пунктов).

Согласно инструкции, разовая доза бенрализумаба составляет 30 мг в форме раствора для подкожной инъекции; периодичность введения первых 3 доз составляет 1 раз в 4 нед (начальный этап терапии) с последующей периодичностью

введения 1 раз в 8 нед [20]. Бенрализумаб эффективен в отношении снижения системной эозинофилии, например числа эозинофилов периферической крови. Также сообщается о почти полном их отсутствии на фоне ГИБТ бенрализумабом в мокроте и тканях (снижение на 90 и 96% соответственно) [21].

Использование ГИБП для лечения эозинофильной ТБА имеет огромный терапевтический потенциал, в том числе в аспекте достижения клинической ремиссии. Бенрализумаб прошел многочисленные клинические исследования, включая эталонные двойные слепые многоцентровые плацебоконтролируемые, по результатам которых было установлено, что препарат оказывает значимый эффект: отмечено снижение числа обострений, улучшение функции легких и т.п. В ключевых исследованиях бенрализумаба 3-й фазы (SIROCCO, CALIMA, ZONDA) были продемонстрированы эффективность и безопасность препарата. На основании результатов этих крупных исследований в 2022 г. А. Menzies-Gow et al. был проведен ретроспективный анализ с целью оценки достижения критериев ремиссии у пациентов с ТБА, получавших бенрализумаб [22]. В этом анализе было определено количество больных, которые соответствовали некоторым или всем критериям клинической ремиссии



**Рис. 3.** Количество пациентов, у которых через 12 мес приема бенрализумаба были достигнуты основные критерии клинической ремиссии ТБА, в исследованиях SIROCCO и CALIMA (адаптировано из [22]). N – общее количество пациентов в группе; n – количество пациентов в группе, достигших указанных критериев клинической ремиссии ТБА.



ТБА, представленным на рис. 2. Критерии включают отсутствие обострений БА, отсутствие потребности в СГКС, контролируемость БА и улучшение функции легких. По результатам анализа, примерно 3/4 пациентов достигли  $\geq 2$  критериев клинической ремиссии, а примерно 1/2 пациентов –  $\geq 3$  критериев через 6 мес ГИБТ бенрализумабом. В целом у 23% пациентов не было зафиксировано обострений ТБА, потребности в приеме СГКС, зарегистрировано улучшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) до применения бронхолитика на  $\geq 100$  мл и результат по опроснику по контролю БА из 6 пунктов (Asthma Control Questionnaire 6, ACQ-6) составил  $< 1,5$  или  $\leq 0,75$  балла в исследованиях SIROCCO и CALIMA. В исследовании ZONDA клиническая ремиссия была достигнута у 15% больных эозинофильной ТБА. По данным исследований SIROCCO и CALIMA, ремиссия заболевания была достигнута в течение 12 мес примерно у 15% пациентов (рис. 3) [22]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование ГИБП, таких как бенрализумаб, не только помогает улучшать симптомы ТБА, но и позволяет некоторым пациентам достичь клинической ремиссии заболевания.

Однако следует отметить, что использованные показатели служат маркерами клинической ремиссии в условиях контролируемых клинических исследований, которые несколько отличаются от условий клинической практики.

### **Достижима ли клиническая ремиссия БА вне рандомизированных исследований?**

В недавно проведенной работе оценивалась возможность достижения клинической ремиссии у пациентов, получающих бенрализумаб в условиях клинической практики. В международном (Канада, Италия, Испания и Великобритания) ретроспективном исследовании XALOC-1, включавшем взрослых пациентов с эозинофильной ТБА, которые получали бенрализумаб в течение  $\geq 12$  мес, оценивались маркеры ремиссии БА, такие как отсутствие обострений и потребности в СГКС, прирост ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 100$  мл по сравнению с исходным уровнем до использования бронхолитиков, контроль симптомов БА (на основании валидизированных анкет: показатель теста по контролю БА (Asthma Control Test, АСТ)  $\geq 16$  баллов или ACQ-6  $< 1,5$  балла) [23].

Всего в исследование было включено 797 пациентов (57% женщин); средний возраст 55 лет; средняя продолжительность БА 38 лет. До начала терапии бенрализумабом у 91,5% больных было  $> 1$  обострения БА в год, а 323 (60%) из

535 больных использовали СГКС. Через 12 мес наблюдения 71% (528 из 745) пациентов не имели обострений, 80% (593 из 745) не нуждались в приеме СГКС, а 63% (196 из 310) достигли контроля симптомов БА. Так как исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, данные по ОФВ<sub>1</sub> были доступны только у 185 (24%) из 797 пациентов, в связи с чем их трудно оценивать в аспекте критериев достижения клинической ремиссии. У 60% (446 из 745) пациентов не было зарегистрировано обострений БА и использования СГКС, при этом у 43% (133 из 307) отсутствовали обострения, не было использования СГКС и был достигнут контроль симптомов БА (по АСТ или ACQ-6).

Таким образом, в условиях клинической практики примерно у половины пациентов с эозинофильной ТБА в группе бенрализумаба была достигнута клиническая ремиссия согласно предлагаемым критериям [23].

### **Обсуждение**

Бенрализумаб – это МАТ к ИЛ-5R $\alpha$ , которое доказало свою эффективность и безопасность при лечении взрослых с эозинофильной ТБА, не достигающих контроля заболевания при ингаляции высоких доз ИГКС в комбинации с длительнодействующими  $\beta$ -адреноблокаторами и имеющих частые обострения болезни. Бенрализумаб тормозит пролиферацию, дифференцировку и активацию эозинофилов, предотвращая связывание ИЛ-5 с его рецептором, и индуцирует активный апоптоз эозинофилов. Особый механизм действия бенрализумаба приводит к быстрому и почти полному снижению количества эозинофилов. У пациентов с ТБА на фоне применения бенрализумаба значительно уменьшается частота обострений БА и снижается потребность в приеме СГКС, а также улучшается функция легких. Как следствие, уменьшается выраженность симптомов болезни, возвращается контроль БА и, соответственно, улучшается качество жизни. Все эти эффекты являются наиболее выраженными у пациентов с исходным количеством эозинофилов  $\geq 300$  клеток/мкл в крови и высокой частотой предыдущих обострений [24]. Таким образом, бенрализумаб можно считать эффективной и безопасной альтернативой СГКС при лечении пациентов с эозинофильной ТБА.

Конечно, в аспекте дискуссии о контроле БА и возможности достижения клинической ремиссии остается много нерешенных вопросов. В настоящее время в клинической практике врачи ориентируются на понятие контроля заболевания. Это является основной целью терапии со-



гласно всем руководящим документам. Точка в дискуссии о понятии клинической ремиссии еще не поставлена, оно является предметом дальнейшого активного изучения и обсуждения.

Появление ГИБП стало прорывом в лечении пациентов с ТБА, открыло новые возможности контроля БА и послужило предпосылкой для разработки терапевтической стратегии, направленной на достижение клинической ремиссии болезни. Бенрализумаб, согласно предложенным критериям, уже зарекомендовал себя в ряде исследований как препарат, позволяющий достигнуть устойчивой ремиссии, длительно сохраняя результаты лечения, и дающий возможность в долгосрочной перспективе даже пациентам с непростыми клиническими случаями заболеть чувствовать себя здоровыми.

### Список литературы

- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2022. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> Accessed 2023 Apr 24.
- Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *The European Respiratory Journal* 2022 Nov;60(5):2102583.
- Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, Szeffler SJ, Woodruff PG, de Giorgio-Miller A, Trudo F, Fageras M, Ambrose CS. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020 Mar;145(3):757-65.
- Menzies-Gow A, Szeffler SJ, Busse WW. The relationship of asthma biologics to remission for asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. In Practice 2021 Mar;9(3):1090-8.
- Российское респираторное общество; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: J.45, J.46. Возрастная группа: дети/взрослые. Год утверждения: 2021. Пересмотр не позднее: 2023. М., 2021. 118 с.
- van den Toorn LM, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, de Jongste JC. Asthma remission: does it exist? *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2003 Jan;9(1):15-20.
- Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, Chu HW. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999 Sep;160(3):1001-8.
- Kuruville ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2019 Apr;56(2):219-33.
- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baeana-Cagnani CE, Bleecker ER, Brightling CE, Burney P, Bush A, Busse WW, Casale TB, Chan-Yeung M, Chen R, Chowdhury B, Chung KF, Dahl R, Drazen JM, Fabbri LM, Holgate ST, Kauffmann F, Haahntela T, Khaltaev N, Kiley JP, Masjedi MR, Mohammad Y, O'Byrne P, Partridge MR, Rabe KF, Togias A, van Weel C, Wenzel S, Zhong N, Zuberbier T. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010 Nov;126(5):926-38.
- Chung KF, Wenzel S, Brozek J, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chaney P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid G, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European Respiratory Journal* 2014 Feb;43(2):343-73.
- Durrani SR, Viswanathan RK, Busse WW. What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011 Sep;128(3):439-48; quiz 449-50.
- Белевский А.С., Ненашева Н.М., Кравченко Н.Ю., Макарьянц Н.Н., Кунцев Д.А. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Терапевтический архив* 2022;94(7):865-71.
- Ненашева Н.М. Тяжелая бронхиальная астма: возможности биологической анти-IgE-терапии. *Терапия* 2020;2(36):69-81.
- European Respiratory Society Monograph. Difficult-to-treat severe asthma. Chung KF, Bel EH, Wenzel SE, editors. *ERS* 2011;51:310.
- Pelaia C, Calabrese C, Vatrella A, Busceti MT, Garofalo E, Lombardo N, Terracciano R, Pelaia G. Benralizumab: from the basic mechanism of action to the potential use in the biological therapy of severe eosinophilic asthma. *BioMed Research International* 2018 May;2018:4839230.
- Pelaia C, Busceti MT, Vatrella A, Rago GF, Crimi C, Terracciano R, Pelaia G. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutic* 2019 Oct;58:101830.
- FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2016 Oct;388(10056):2128-41.
- Peters MC, Wenzel SE. Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *The Lancet* 2020 Feb;395(10221):371-83.
- Zhu M, Yang J, Chen Y. Efficacy and safety of treatment with benralizumab for eosinophilic asthma. *International Immunopharmacology* 2022 Oct;111:109131.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9232e2f7-f069-4f34-b117-89fed8bff5a3](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9232e2f7-f069-4f34-b117-89fed8bff5a3) Ссылка активна на 24.04.2023.
- Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respiratory Medicine* 2016 Feb;111:21-9.
- Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB, Cohen D, Barker P, Kreindler J, Jison M, Brooks CL, Papeleu P, Katial R. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab. *Advances in Therapy* 2022 May;39(5):2065-84.
- Jackson DJ, Pelaia G, Padilla-Galo A, Watt M, Kayaniyl S, Boarino S, Tena JS, Shih V, Tran TN, Arbetter D, Cohen D, Katial R, Kwiatek J, Shavit A, Emmanuel B, Nair P. Asthma clinical remission with benralizumab in an integrated analysis of the real-world XALOC-1 study. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2023 Feb;151(2 Suppl):AB13.
- Dávila González I, Moreno Benítez F, Quirce S. Benralizumab: a new approach for the treatment of severe eosinophilic asthma. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2019 Apr;29(2):84-93.



## ***Asthma Clinical Remission***

**M.Yu. Peredelskaya, N.M. Nenasheva, O.V. Sebekina, and A.S. Belevskiy**

Asthma is a complex heterogeneous chronic disease. Approaches to classification and therapeutic goals in the treatment of asthma have changed over different periods of time. Currently, in order to target therapy and select personalized treatment, especially in patients with severe asthma, the concept of an asthma endotype has been adopted, which primarily takes into account the profile of inflammation in the lower respiratory tract. The main goal of asthma therapy is to achieve and maintain disease control. However, recently an opinion has emerged among scientists and researchers that it is possible to achieve disease remission in patients with asthma. The discussion of this concept has been resumed after the introduction of genetically engineered biological drugs into asthma therapy, directed at specific molecules of cytokines and immunoglobulin E (IgE) that are excessively expressed and induce certain pathobiological mechanisms. Based on this concept, the following criteria for remission have been proposed: absence of exacerbations for 12 months; no use of systemic glucocorticosteroids; improvement of lung function; and achievement of disease control. The aim of this article is to review the proposed concept of clinical remission and evaluate the possibility of achieving remission, referring to the example of benralizumab, one of genetically engineered biological drugs (anti-IL-5 monoclonal antibody (IgG<sub>1</sub>/κ), which binds to the α subunit of the interleukin-5 receptor). The article presents the results of trials on the effectiveness of achieving clinical remission when using benralizumab.

**Key words:** asthma, clinical remission, benralizumab.