

Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: результаты проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России

Д.С.Фомина¹⁻³ ✉, Г.Л.Игнатова⁴, Т.Г.Кабанова⁵, А.А.Камелева⁶, Л.С.Козырева⁷, Н.И.Косякова⁸, Л.М.Куделя⁹, Н.А.Кузубова¹⁰, И.В.Леценко¹¹⁻¹³, Л.В.Шульженко^{14, 15}

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»: 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, 3
- ³ Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан: 010000, Республика Казахстан, Астана, ул. Бейбитшилик, 49а
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Уральский федеральный округ, Челябинск, ул. Воровского, 64
- ⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2, корп. 1
- ⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 142290, Россия, Московская обл., Пушкино, Проспект Науки, 3
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
- ¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ¹² Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50
- ¹³ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29
- ¹⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4
- ¹⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350086, Россия, Краснодар, ул. Первого Мая, 167

Резюме

Исследование эффективности биологической терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) в условиях реальной клинической практики является актуальной задачей, поскольку в рамках наблюдательных программ удается ответить на вопросы, которые остаются вне внимания при строгом отборе пациентов в рандомизированные клинические исследования. Приоритетным является проведение мультицентровых исследований, что позволяет в более широкой популяции объединить и систематизировать дополнительные, ранее не описанные данные. **Целью** исследования *Real World Evidence of Benralizumab in Eosinophilic Severe Asthma in Russia* (BEST) являлось подтверждение клинической эффективности применения бенрализумаба согласно изменению контроля над заболеванием и уровня качества жизни (КЖ), связанного с состоянием дыхательной системы, у пациентов с неконтролируемой ТБА эозинофильного фенотипа (эТБА) в условиях реальной клинической практики в России. **Материалы и методы.** Проведено открытое нерандомизированное многоцентровое исследование с участием взрослых пациентов ($n = 59$) с эТБА. Бенрализумаб назначался в дополнение к базисной

терапии в рамках показаний, используемых в рутинной клинической практике. Продолжительность наблюдения за пациентами составляла 56 нед. Оценивались уровень контроля над заболеванием — по опроснику по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Questionnaire-5* — ACQ-5); КЖ, связанное с дыхательной системой, — по опроснику госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ); субъективное самочувствие пациентов — по шкале самооценки пациентом изменения своего состояния (*Patients' Global Impression of Change* — PGIC) и шкале самооценки пациентом тяжести заболевания (*Patients' Global Impression of Severity* — PGIS). Также оценивались частота обострений, использование системных глюкокортикостероидов (сГКС) и функциональные показатели. **Результаты.** При назначении бенрализумаба установлено клинически значимое улучшение оценки по ACQ-5 и SGRQ, снижение частоты обострений и повышение показателей пре- и постбронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких. Отмечалось улучшение самочувствия пациентов по шкалам PGIC и PGIS. Доза сГКС не менялась. Терапевтический эффект бенрализумаба наступал быстро и сохранялся в течение всего исследования, при этом наиболее значительные изменения показателей эффективности продемонстрированы к 56-й неделе лечения. **Заключение.** При использовании бенрализумаба в условиях реальной клинической практики существенно улучшались контроль над ЭТБА и КЖ пациентов при благоприятном профиле безопасности.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты, тяжелая эозинофильная бронхиальная астма, бенрализумаб.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Финансирование исследования осуществлялось компанией ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» без предоставления препарата. Представители компании не принимали участия в подготовке статьи, не несут ответственности за содержание статьи и любые возможные договоренности, относящиеся к данной статье, либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение представителей компании может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен этическим комитетом каждого из клинических центров. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

© Фомина Д.С. и соавт., 2024

Для цитирования: Фомина Д.С., Игнатова Г.Л., Кабанова Т.Г., Камелева А.А., Козырева Л.С., Косякова Н.И., Куделя Л.М., Кузубова Н.А., Лещенко И.В., Шульженко Л.В. Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: результаты проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 441–453. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-441-453

Efficacy of benralizumab in severe eosinophilic asthma: results of a real clinical practice prospective study BEST in Russia

Daria S. Fomina^{1–3} ✉, Galina L. Ignatova⁴, Tatiana G. Kabanova⁵, Anastasia A. Kameleva⁶, Liliya S. Kozyreva⁷, Ninel I. Kosyakova⁸, Lyubov M. Kudelya⁹, Nataliya A. Kuzubova¹⁰, Igor V. Leshchenko^{11–13}, Larisa V. Shulzhenko^{14, 15}

- ¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- ² State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health: ul. Pekhotnaya 3, Moscow, 123182, Russia
- ³ Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan: ul. Beibitshilik 49a, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan
- ⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South Ural State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia
- ⁵ State Budgetary Health Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirsky”: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia
- ⁶ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia
- ⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Republic of Bashkortostan, Russia
- ⁸ Federal State Budgetary Institution of Science, Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Prospekt Nauki 3, Moscow Region, Pushchino, 142290, Russia
- ⁹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: Krasnyy Prospekt 52, Novosibirsk, 630091, Russia
- ¹⁰ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

- ¹¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
- ¹² Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia
- ¹³ Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia
- ¹⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Mitrofana Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia
- ¹⁵ Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1. Named after S.V.Ochapovskiy”: ul. Pervogo Maya 167, Krasnodar, 360086, Russia

Abstract

The study of the efficacy of biological therapy in patients with severe bronchial asthma in real world settings is a relevant task since observational research programs allow answering questions that fall out of focus with a strict selection of patients in RCT. Multicenter studies are prioritized because they allow combining and systematizing additional previously undescribed data in a wider population. **The aim** of the BEST study (*Real World Evidence of Benralizumab in Eosinophilic Severe Asthma in Russia*) was to confirm the clinical effectiveness of benralizumab regarding change of disease control and quality of life (QoL) level associated with respiratory status in patients with eosinophilic phenotype of uncontrolled severe asthma in real clinical practice in Russia. **Methods.** An open-label non-randomised multicenter study was conducted involving 59 adult patients with severe eosinophilic asthma. Benralizumab was prescribed according to indications used in routine practice in addition to maintenance therapy. The duration of follow-up was 56 weeks. Disease control level was assessed using the Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5), and QoL associated with respiratory status was assessed using the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Patients' Global Impression of Change (PGIC) and Patients' Global Impression of Severity (PGIS) were used for subjective assessments of the well-being of patients. The frequency of exacerbations, usage of systemic corticosteroids (SCS), and functional parameters were also evaluated. **Results.** The use of benralizumab led to a clinically significant improvement in ACQ-5 and SGRQ scores, a significant decrease in the frequency of exacerbations and a significant increase in pre- and post-bronchodilation FEV₁ and FVC. There was an improvement in the well-being of patients according to the PGIC and PGIS scales. The SCS dose did not change. The therapeutic effect of benralizumab occurred quickly and persisted throughout the whole study, demonstrating the most significant changes in effectiveness values by the 56th week of treatment. **Conclusion.** The use of benralizumab in real clinical practice significantly improved the control of severe eosinophilic asthma and QoL of patients and was associated with a favorable safety profile.

Key words: biological agents, severe eosinophilic asthma (SEA), benralizumab.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The article was published with the support of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC. AstraZeneca provided funding for the scientific research, but not the drug products. The representatives of the sponsor did not participate in the writing of this article and are not responsible for the content of the article and any possible financial or other agreements with any third parties related to this article. The opinion of the sponsor's representatives may differ from the opinion of the authors of the article and the editorial board.

Ethical expertise. The study protocol was approved by ethics committee of each of the study sites. All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

© Fomina D.S. et al., 2024

For citation: Fomina D.S., Ignatova G.L., Kabanova T.G., Kameleva A.A., Kozyreva L.S., Kosyakova N.I., Kudelya L.M., Kuzubova N.A., Leshchenko I.V., Shulzhenko L.V. Efficacy of benralizumab in severe eosinophilic asthma: results of a real clinical practice prospective study BEST in Russia. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 441–453 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-441-453

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных респираторных заболеваний, которым в мире страдают почти 300 млн пациентов. По данным исследований, распространенность БА среди взрослого населения Российской Федерации составляет 6–6,9 % [1], причем на долю тяжелой БА (ТБА), связанной со значительным снижением качества жизни (КЖ) и высокими расходами на лечение, по разным оценкам приходится от 3 до 10 % [2]. В то же время существуют свидетельства того, что распространенность БА, в т. ч. ТБА, может в несколько раз превышать показатели официальной статистики [3], к тому же заболеваемость БА в мире неуклонно растет.

Согласно положениям Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma* – GINA), пациенту с ТБА для достижения и поддержания контроля над заболеванием или когда заболевание остается неконтролируемым, несмотря на терапию, требуется применение высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) / длительно действующих

β-агонистов адrenoрецепторов (ДДБА), тиотропия бромида, таргетной терапии и / или системных ГКС (сГКС) [4].

ТБА, в особенности ее неконтролируемая форма, характеризуется плохим контролем над симптомами и высокой частотой обострений. Больные внепланово обращаются за медицинской помощью, в т. ч. неотложной, госпитализируются, составляя группу повышенного риска летального исхода, что приводит к неэффективному расходованию ресурсов здравоохранения и росту не прямых затрат, обусловленных временной утратой нетрудоспособности, инвалидностью и летальностью [3].

В современной популяции пациентов с БА отмечается тенденция к увеличению резистентности к стандартным базисным препаратам, а контроля над БА не удается достичь у 38–74 % больных даже при условии постоянной поддерживающей терапии высокими дозами иГКС и их комбинациями с ДДБА [3, 5]. Учитывая, что контроль над БА является главной целью терапии заболевания, одной из важнейших за-

дач является выбор оптимальной стратегии лечения, которая позволит реализовать ее у наибольшего числа пациентов.

У более чем 50 % пациентов с ТБА выявляются признаки доминирующего эозинофильного воспаления, которое связано с наиболее тяжелым течением заболевания, худшими контролем и прогнозом [3, 6].

Основным цитокином, инициирующим и поддерживающим эозинофильное воспаление при БА, является интерлейкин (IL)-5, который высвобождается Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа (Th2) и врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (IL-C2). Помимо активации эозинофилов, IL-5 участвует в их пролиферации, дифференцировке и выживании, что приводит к быстрому и значительному увеличению пула IL-5-зависимых эозинофилов в крови и тканях [7].

За последние годы в лечении ТБА эозинофильного фенотипа (эТБА) достигнуты значительные успехи благодаря новым таргетным биологическим методам лечения. В настоящее время существует 2 моноклональных антитела (МАТ) против IL-5 (меполизумаб, реслизумаб) и 1 МАТ — против α -субъединицы рецептора IL-5 (бенрализумаб). Показано, что применение всех этих таргетных лекарственных препаратов против IL-5 ассоциировано со значимым снижением количества обострений, что подтверждает центральную роль эозинофилов при эТБА [8].

Меполизумаб и реслизумаб непосредственно связывают циркулирующий и тканевый IL-5, что препятствует его взаимодействию со специфическим рецептором на поверхности эозинофилов, снижая образование клеток и выраженность эозинофилии [9].

Бенрализумаб представляет собой гуманизированное МАТ, которое связывается с α -субъединицей рецептора к IL-5 на поверхности эозинофилов, что, помимо предотвращения связывания IL-5 со своим рецептором, приводит к антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и способствует прямому, быстрому и почти полному истощению эозинофилов в крови, мокроте, слизистой оболочке дыхательных путей и костном мозге [10]. Описанные механизмы действия бенрализумаба влекут за собой быстрое развитие клинических эффектов, что позволяет рассматривать его как наиболее перспективный из имеющихся препаратов биологической терапии в лечении пациентов с эТБА.

По результатам основных исследований III фазы SIROCCO [11] и CALIMA [12] показано, что при назначении бенрализумаба достоверно снижалась частота обострений БА, улучшались функциональные показатели легких и уровень контроля над заболеванием. Кроме того, по результатам исследования ZONDA [13], при терапии бенрализумабом на 75 % снижалась доза принимаемых сГКС. Дополнительно в расширенной фазе исследований BORA [14] и MELTEMI [15] продемонстрированы долгосрочная эффективность и безопасность препарата при его применении в течение в общей сложности до 5 лет. Установлено, что бенрализумаб хорошо переносился,

частота нежелательных явлений (НЯ) была близка к таковой в группах плацебо.

Накопленный клинический опыт использования бенрализумаба при ТБА получил свое отражение в международных согласительных документах. Так, согласно последним рекомендациям GINA [4] и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) / Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS) [16], применение терапии анти-IL-5 / IL-5R предлагается в качестве дополнения к базисной терапии эТБА. В Российской Федерации бенрализумаб зарегистрирован с 2019 г. и показан к применению у взрослых пациентов с эТБА в качестве дополнительной поддерживающей терапии.

Тем не менее большинство данных об эффективности бенрализумаба получено по результатам рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые часто ограничены строгими критериями включения, что может не отражать эффективность в гетерогенной популяции. Проведение исследований в реальной клинической практике представляет собой практический интерес, поскольку позволяет получить и систематизировать дополнительные данные пациентов, которые в большинстве своем остаются за рамками РКИ, и исследовать эффективность препарата на более широкой популяции, что повышает обобщенность результатов.

Целью настоящего исследования явилось подтверждение клинической эффективности применения бенрализумаба в отношении уровня контроля над заболеванием и КЖ, связанным с состоянием дыхательной системы, у пациентов с неконтролируемой эТБА в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации.

Материалы и методы

На базе 10 российских клинических центров, специализирующихся на лечении эТБА, проведено многоцентровое несравнительное проспективное исследование. Данное исследование является частью международной программы XALOC по оценке эффективности бенрализумаба в реальной клинической практике. Международное название исследования — *Real World Evidence of Benralizumab in Eosinophilic Severe Asthma in Russia* (BEST).

В исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте ≥ 18 лет с эТБА. Все пациенты получали бенрализумаб в рамках показаний, используемых в рутинной практике, в дополнение к базисной терапии БА и наблюдались в клиническом центре амбулаторно; все включенные пациенты завершили исследование в соответствии с планом и представляли собой финальную когорту для проведения анализа.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом каждого из клинических центров. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Критерии включения в исследование:

- диагноз неконтролируемой ТБА;
- БА, при которой требуется применение высоких доз ИГКС в сочетании с ДДБА в качестве поддерживающей терапии;
- как минимум 2 обострения БА за последние 12 мес. или 1 обострение в случае, если пациент получал сГКС ≥ 6 мес. подряд непосредственно перед включением в исследование (эквивалентно дозе преднизолона 7,5–40 мг в сутки);
- документально подтвержденный уровень эозинофилов крови ≥ 300 или ≥ 150 клеток / мкл в случае, если пациент принимал сГКС ≥ 6 мес. подряд непосредственно перед включением в исследование (эквивалентно дозе преднизолона 7,5–40 мг в сутки);
- способность пациента понять и выполнять требования и процедуры исследования, в т. ч. заполнить опросники и подписать письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие других подтвержденных заболеваний легких, например хронической обструктивной болезни легких, а также использование препарата не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, например при беременности или лактации;
- сопутствующее лечение любыми другими биологическими препаратами по любому показанию или предшествующее лечение биологическими препаратами;
- допустимые «отмывочные» периоды для других биопрепаратов при БА ≥ 4 мес. или в течение 5 периодов полувыведения от последней полученной дозы предыдущего биологического препарата. Учитывался наибольший по продолжительности временной отрезок (5 периодов, или 4 мес.);
- параллельное участие в интервенционном клиническом исследовании, за исключением следующих случаев:
 - параллельная регистрация в национальном регистре ТБА;
 - завершение участия в любом другом клиническом исследовании, в т. ч. с применением биологических препаратов в течение ≥ 4 мес. или 5 периодов полувыведения от последней дозы предыдущего биологического препарата.

Учитывался наибольший по продолжительности временной отрезок (5 периодов, или 4 мес.).

- острое или хроническое заболевание, которое, по мнению исследователя, ограничивает способность пациента заполнять анкеты или участвовать в этом исследовании, или может оказать влияние на интерпретацию результатов.

Решение о начале терапии бенрализумабом врач принимал независимо от включения пациента в исследование. Пациенты получали 3 подкожные инъекции бенрализумаба в дозе 30 мг, начиная с исходного визита (0-я неделя) каждые 4 нед., затем — каждые 8 нед. в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Данные исследования собирались врачом проспективно в ходе обычной клинической практики во время визитов для анализа состояния здоровья в течение периода наблюдения, который составил 56 нед. (см. рисунок).

Для оценки уровня контроля над заболеванием использовался опросник по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ-5). Для оценки КЖ, связанного с состоянием дыхательной системы, использовался опросник госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ). Субъективно самочувствие пациентов было отражено по заполняемой шкале самооценки изменения своего состояния (*Patients' Global Impression of Change* — PGIC) и шкале самооценки тяжести заболевания (*Patients' Global Impression of Severity* — PGIS).

При применении опросника ACQ-5 каждому из пунктов присваивалось значение от 0 (хороший контроль) до 6 (плохой контроль). Общий балл по ACQ-5 вычислялся как среднее арифметическое для 5 ответов. Результаты $< 0,75$ балла оценивались как хороший контроль; $0,75–1,5$ — частичный контроль; $> 1,5$ — неконтролируемая БА. Клинически значимым считалось улучшение показателя по шкале ACQ-5 (снижение балла на $\geq 0,5$).

По шкале SGRQ улучшение в процессе терапии — снижение оценки на 4 балла (минимальная клинически значимая разница) являлось показателем слабовыраженного эффекта, 8 баллов — умеренного, 12 баллов — выраженного эффекта [17].

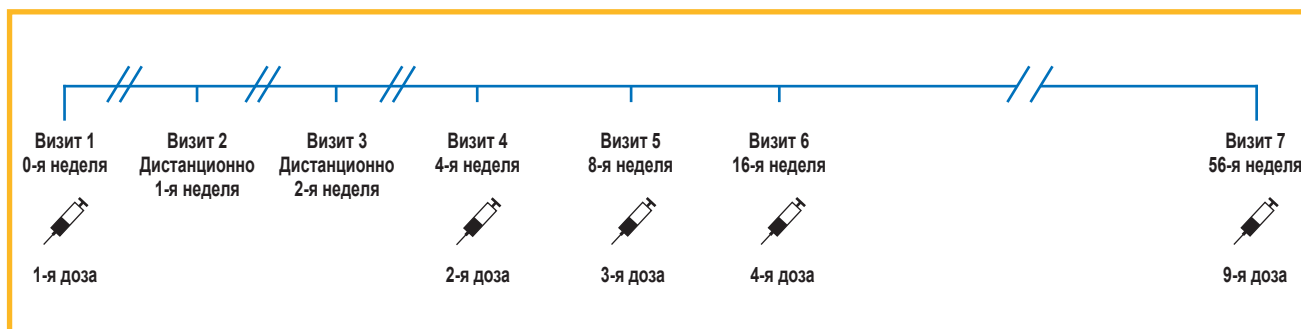


Рисунок. Схема исследования

Figure. Study flow chart

Таблица 1
Демографические характеристики исследуемой популяции (n = 59)

Table 1
Demographic characteristics of the study population (n = 59)

Параметр	Значение	Число пациентов в выборке, n (%)	95%-ный ДИ
Пол	Женский	43 (72,88)	59,73–83,64
	Мужской	16 (27,12)	16,36–40,27
Статус курения	Не курит	46 (77,97)	65,27–87,71
	Курит	8 (13,56)	6,04–24,98
	Бывший курильщик	5 (8,47)	2,81–18,68

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

При проведении спирометрии оценивались пре- и постбронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ).

Удаленно (по телефону) осуществлялись дополнительные визиты на 1-й и 2-й неделях с целью получения результатов для заполнения опросников ACQ-5, PGIC и PGIS.

К первичному исходу относилось изменение среднего балла по ACQ-5 и SGRQ через 8 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем. Дополнительными конечными точками в ходе исследования являлись изменение оценки по ACQ-5, состояние пациента по шкалам PGIC и PGIS, частота обострений БА, прием сГКС, показатели функции внешнего дыхания.

Анализ осуществлялся с использованием стандартных статистических пакетов. Собранные клиническая информация также использовалась для анализа безопасности применения препарата. Все НЯ документировались.

Результаты статистического анализа представлены с использованием описательных статистик (среднее арифметическое и стандартное отклонение – $m \pm SD$) и оценок с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Для пропорций рассчитывались 95%-ные ДИ Клоппера–Пирсона, для средних значений 95%-ные ДИ рассчитывались на основе t-распределения.

Результаты

В исследовании приняли участие 59 пациентов (16 (27,12 %) – мужчин, 43 (72,88 %) – женщины в возрасте от 21 до 74 лет; средний возраст – 53,27 ± 12,54 года (95%-ный ДИ – 50,0–56,54). На момент включения в исследование 91,53 % пациентов не курили (табл. 1).

Значимой сопутствующей патологией являлся хронический риносинусит с полипами носа, выявленный у 24 (40,68 %) пациентов (табл. 2). Большинство (47 (79,66 %)) пациентов на момент назначения бенрализумаба получали базисную терапию БА высокими дозами иГКС в сочетании с ДДБА, при этом 21 (35,59 %) пациент принимал сГКС. За предшествующий год зафиксировано от 2 до 10 (в среднем 3,24) обострений БА, большинство из которых приводили к госпитализации или обращению за неотложной помощью, что указывало на не-

контролируемый характер заболевания, несмотря на проводимую базисную терапию. У всех пациентов при включении наблюдалась выраженная эозинофилия крови, средний уровень эозинофилов составлял 742,73 кл. / мкл (95%-ный ДИ – 627,12–858,34), что указывало на эТБА.

Оценка показателей опросников ACQ-5 и SGRQ через 8 нед. лечения по сравнению с исходными значениями

Средняя оценка по ACQ-5 на визите 1 составляла 3,3 балла (95%-ный ДИ – 3,06–3,54), что свидетельствовало об исходно неконтролируемом течении БА.

Через 8 нед. лечения бенрализумабом средний балл по ACQ-5 значительно снизился на –1,68 балла (95%-ный ДИ – 2,03 – (–1,34)), что свидетельствовало о значимом и быстром улучшении контроля над заболеванием. Изменение показателей по ACQ-5 через 8 нед. терапии (визит 5) представлено в табл. 3.

Средняя оценка по SGRQ на визите 1 составляла 2 545,51 балла, или 63,96 % от максимально возмож-

Таблица 2
Сопутствующая патология пациентов (n = 59)

Table 2
Comorbidities of the patients (n = 59)

Сопутствующая патология	Число пациентов в выборке, n (%)
Хронический риносинусит с полипами носа	24 (40,68)
Гипертоническая болезнь сердца	14 (23,73)
Аллергический ринит	11 (18,64)
Сенсибилизация	5 (8,47)
Хронический гастрит	4 (6,78)
Гипотиреоз	3 (5,08)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	3 (5,08)
Лекарственная непереносимость	3 (5,08)
Синусит	3 (5,08)
Хроническая сердечная недостаточность	2 (3,39)
Аутоиммунный тиреоидит	2 (3,39)
Аллергический конъюнктивит	2 (3,39)
Фарингит	2 (3,39)
Сахарный диабет 2-го типа	2 (3,39)
Сосудистая энцефалопатия	2 (3,39)

Таблица 3
Изменение средней оценки по опроснику ACQ-5 через 8 нед. лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями (n = 59); баллы

Table 3
Mean ACQ-5 score change from baseline after 8 weeks of treatment with benralizumab (n = 59); points

Номер визита	Параметр	Средняя оценка	95%-ный ДИ
1 (исходно)	Балл по ACQ-5	3,30	3,06–3,54
5 (8-я неделя)	Балл по ACQ-5	1,62	1,36–1,87
	Изменение балла по ACQ-5	–1,68	–2,03 – (–1,34)

Примечание: ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; ДИ – доверительный интервал.

ного общего балла по шкале SGRQ (95%-ный ДИ – 59,31–68,62).

Через 8 нед. лечения бенрализумабом оценка по SGRQ в среднем значимо снизилась – на –22,76 % (95%-ный ДИ – 29,88 – (–15,63)), что свидетельствовало о значимом и быстром улучшении КЖ пациентов. Изменение показателей по SGRQ через 8 нед. терапии (визит 5) представлено в табл. 4.

Оценка показателей опросника ACQ-5 к 56-й неделе лечения по сравнению с исходными значениями

Терапевтический эффект сохранялся через 16 нед. от начала терапии бенрализумабом, оценка по ACQ-5 снизилась в среднем до 1,42 балла (на 1,88 балла ниже исходного значения) (95%-ный ДИ – 2,24 – (–1,52)), что свидетельствовало о клиническом улучшении и переходе заболевания в статус контролируемого.

Наибольшее клиническое улучшение наблюдалось через 56 нед. терапии бенрализумабом, оценка по ACQ-5 снизилась на –2,42 балла по сравнению с исходным значением (95%-ный ДИ – 2,72 – (–2,13)) и составила 0,88 балла, подтверждая устойчивость достигнутых изменений.

Контроль над заболеванием прогредиентно улучшался на протяжении всего исследования, причем клинически значимые изменения наблюдались уже через 1 нед. терапии (снижение оценки по ACQ-5 на $\geq 0,5$ балла) на контрольном визите у 57,63 % пациентов (табл. 5).

Через 56 нед. практически у всех пациентов оценка по ACQ-5 снизилась на $\geq 0,5$ балла по сравнению с исходным значением и только у 3 (5,08 %) пациентов изменения не достигали минимальной клинически

значимой разницы. При этом доля пациентов, у которых оценка по ACQ-5 составила $< 0,75$ балла (хороший контроль), также возрастала в ходе исследования, составляя от 10,17 % в первые 4 нед. терапии до 37,29 % через 16 и 56 нед. терапии, причем исходно (визит 1) таких пациентов не выявлено.

Оценка состояния пациентов по PGIC и PGIS

Существенное улучшение состояния пациентов отмечено также по шкалам самооценки изменения состояния (7-балльная шкала PGIC, согласно которой 1 балл означает значительное улучшение, 7 – значительное ухудшение) и самооценки тяжести заболевания (6-балльная шкала PGIS, согласно которой 0 баллов означает отсутствие симптомов, 5 – очень серьезные симптомы).

Уже на визите 2 (1-я неделя) у 55,93 % пациентов отмечено незначительное улучшение, в то время как со 2-й недели существенно начала увеличиваться доля пациентов с отчетливым улучшением, составляя от 20,34 % на визите 3 (2-я неделя) до 52,54 % – на визите 7 (56-я неделя). При этом через 56 нед. значительное улучшение терапии продемонстрировано у 28,81 % пациентов.

Аналогичным образом изменялась оценка по шкале PGIS. Исходно у большинства пациентов (52,54 %) отмечались серьезные симптомы, в то время как уже с 1-й недели доля пациентов, испытывающих серьезные симптомы, уменьшилась в 2 раза, с полным их исчезновением через 8 нед. терапии. Параллельно в ходе всего периода наблюдения возрастало число пациентов, у которых какие-либо симптомы отсутствовали, составив через 56 нед. терапии 45,76 %.

Таблица 4
Показатели оценки по опроснику SGRQ и их изменение через 8 нед. лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями (% от максимальной оценки в баллах по SGRQ) (n = 59)

Table 4
SGRQ score at baseline and after 8 weeks of treatment with benralizumab (in % from the maximum SGRQ score) (n = 59)

Номер визита	Параметр	Средняя оценка	95%-ный ДИ
1 (исходно)	SGRQ	63,96	59,31–68,62
5 (8-я неделя)	SGRQ	41,2	35,71–46,7
	Изменение SGRQ	–22,76	–29,888 – (–15,633)

Примечание: SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – опросник госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5

Изменение средней оценки по опроснику ACQ-5 через 1, 2, 4, 8, 16 и 56 нед. лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями ($n = 59$); баллы

Table 5

Mean ACQ-5 score change from baseline by 1, 2, 4, 8, 16 and 56 weeks of treatment with benralizumab ($n = 59$); points

Номер визита	Параметр	Средняя оценка	95%-ный ДИ
1 (исходно)	Оценка по ACQ-5	3,30	3,06–3,54
2 (1-я неделя)	Оценка по ACQ-5	2,32	2,03–2,61
	Изменение оценки по ACQ-5	–0,98	–1,29 – (–0,67)
3 (2-я неделя)	Оценка по ACQ-5	2,08	1,82–2,35
	Изменение оценки по ACQ-5	–1,22	–1,53 – (–0,91)
4 (4-я неделя)	Оценка по ACQ-5	1,95	1,7–2,2
	Изменение оценки по ACQ-5	–1,36	–1,67 – (–1,04)
5 (8-я неделя)	Оценка по ACQ-5	1,62	1,36–1,87
	Изменение оценки по ACQ-5	–1,68	–2,03 – (–1,34)
6 (16-я неделя)	Оценка по ACQ-5	1,42	1,17–1,67
	Изменение оценки по ACQ-5	–1,88	–2,24 – (–1,52)
7 (56-я неделя)	Оценка по ACQ-5	0,88	0,68–1,07
	Изменение оценки по ACQ-5	–2,42	–2,72 – (–2,13)

Примечание: ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire-5) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; ДИ – доверительный интервал.

Оценка показателей функции легких

В ходе исследования продемонстрирована тенденция к увеличению показателей пре- и пост-ОФВ₁ и ФЖЕЛ с максимальным улучшением пре- и пост-ОФВ₁ на 0,43 л, пре-ФЖЕЛ – на 0,44 л, пост-ФЖЕЛ – на 0,33 через 56 нед. терапии. Значимое улучшение показателей ОФВ₁ отмечено, начиная с 8-й недели, ФЖЕЛ – с 16-й недели терапии (табл. 6).

У 45,76 % пациентов показатель пре-ОФВ₁ через 56 нед. увеличился на ≥ 20 %, что свидетельствовало о значительном улучшении функции легких.

У большинства пациентов (96,6 %) не регистрировались обострения как к 16-й, так и 56-й неделе терапии. Средняя ежегодная частота обострений в исследовании составила 0,07. Ни у кого из пациентов не наблюдалось изменений дозы ежедневно принимаемых сГКС. Причины отсутствия снижения дозы сГКС не были указаны исследователями и их определение не входило в задачи данной работы. Для установления дополнительных возможностей отмены и снижения дозы сГКС требуется дальнейшее изучение вопроса в рамках последующих исследований.

Профиль безопасности бенрализумаба оценивается как благоприятный. В ходе исследования зарегистрированы 11 НЯ у 6 (10,17 %) из 59 пациентов (табл. 7), в т. ч. 2 серьезных НЯ – обострение БА и пневмония. Большинство НЯ были легкой степени и разрешились без последствий и, по мнению исследователя, не имели связи с терапией бенрализумабом. Временная отмена терапии в связи с возникновением НЯ потребовалась только в 1 случае.

Обсуждение

Проведен анализ результатов исследования эффективности и безопасности терапии бенрализумабом

при лечении ЭТБА в условиях реальной клинической практики.

Продemonстрировано значимое улучшение по ACQ-5 и SGRQ через 8 нед. терапии (снижение показателей на –1,68 балла (–22,76 соответственно)). Контроль над заболеванием прогredientно улучшался в ходе терапии бенрализумабом на протяжении всего исследования с наиболее значительными изменениями на 56-й неделе, причем значимые изменения наблюдались уже с 1-й недели терапии, что свидетельствует о быстром наступлении клинического эффекта и устойчивости достигнутых изменений.

Данные изменения коррелировали с быстрым уменьшением тяжести симптомов БА и увеличением показателей пре- и пост-ОФВ₁ и ФЖЕЛ, начиная с 8-й недели; наиболее значительные изменения также достигались через 56 нед. терапии. Установлено снижение частоты обострений; у подавляющего большинства (96,6 %) пациентов обострения отсутствовали как к 16-й, так и к 56-й неделе терапии. Отмечались единичные НЯ, большинство из них разрешились без последствий и не были связаны с лечением бенрализумабом. Ни при одном НЯ не потребовалось полной отмены терапии. Полученные результаты исследования согласуются с данными как клинических исследований, так и исследований в реальной клинической практике.

По данным J.D.Jackson et al. (2022) [18], у 45,6 % пациентов с неконтролируемой ЭТБА достигнуто значимое улучшение контроля над заболеванием через 4 нед. после начала применения бенрализумаба, причем данное улучшение сохранялось через 48 нед. терапии.

По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования фазы IIIb ANDHI [19], при назначении бенрализумаба снижалась частота обострений БА, улучшался контроль над заболеванием, самочувствие пациентов, функция легких и КЖ через 24 нед. терапии, причем значимые изме-

Таблица 6

Показатели функции внешнего дыхания через 8, 16 и 56 нед. лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями ($n = 59$); л

Table 6

Respiratory function parameters after 8, 16 and 56 weeks of treatment with benralizumab compared to baseline ($n = 59$); л

Номер визита	Параметр	Среднее значение	95%-ный ДИ
1 (исходно)	Пре-ОФВ ₁	1,81	1,62–2,01
	Пост-ОФВ ₁	1,99	1,76–2,22
	Пре-ФЖЕЛ	2,70	2,45–2,95
	Пост-ФЖЕЛ	2,87	2,59–3,16
5 (8-я неделя)	Пре-ОФВ ₁	2,07	1,86–2,29
	Изменение пре-ОФВ ₁	0,28	0,13–0,42
	Пост-ОФВ ₁	2,32	2,09–2,56
	Изменение пост-ОФВ ₁	0,32	0,14–0,5
	Пре-ФЖЕЛ	2,86	2,6–3,11
	Изменение пре-ФЖЕЛ	0,16	–0,02–0,35
	Пост-ФЖЕЛ	3,11	2,84–3,37
6 (16-я неделя)	Изменение пост-ФЖЕЛ	0,23	0–0,47
	Пре-ОФВ ₁	2,06	1,86–2,26
	Изменение пре-ОФВ ₁	0,30	0,13–0,46
	Пост-ОФВ ₁	2,21	2–2,42
	Изменение пост-ОФВ ₁	0,31	0,13–0,49
	Пре-ФЖЕЛ	2,88	2,61–3,14
	Изменение пре-ФЖЕЛ	0,28	0,05–0,5
7 (56-я неделя)	Пост-ФЖЕЛ	2,97	2,71–3,23
	Изменение пост-ФЖЕЛ	0,29	0,06–0,52
	Пре-ОФВ ₁	2,22	2,03–2,4
	Изменение пре-ОФВ ₁	0,43	0,25–0,61
	Пост-ОФВ ₁	2,34	2,14–2,55
	Изменение пост-ОФВ ₁	0,43	0,23–0,63
	Пре-ФЖЕЛ	3,07	2,83–3,31
	Изменение пре-ФЖЕЛ	0,44	0,21–0,67
	Пост-ФЖЕЛ	3,13	2,88–3,38
	Изменение пост-ФЖЕЛ	0,33	0,07–0,58

Примечание: пре-ОФВ₁ – пребронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; пост-ОФВ₁ – постбронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; пре-ФЖЕЛ – пребронходилатационная форсированная жизненная емкость легких; пост-ФЖЕЛ – постбронходилатационная форсированная жизненная емкость легких; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 7

Характеристика нежелательных явлений в ходе исследования; %

Table 7

Adverse events during the study; %

Системно-органный класс	Предпочтительный термин	Число пациентов с НЯ	Число НЯ
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	1 (1,69)	1 (9,09)
Инфекции и инвазии	Коронавирусная инфекция COVID-19	1 (1,69)	1 (9,09)
	Фарингит	1 (1,69)	1 (9,09)
	Пневмония	1 (1,69)	1 (9,09)
	Вирусная инфекция дыхательных путей	2 (3,39)	2 (18,18)
	Вирусная инфекция верхних дыхательных путей	1 (1,69)	1 (9,09)
Нарушения:			
• мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миалгия	1 (1,69)	1 (9,09)
• нервной системы	Головная боль	1 (1,69)	1 (9,09)
• дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Бронхоспазм	1 (1,69)	1 (9,09)
	Асфиксия	1 (1,69)	1 (9,09)

Примечание: НЯ – нежелательное явление.

нения отмечались в рамках раннего ответа (между 1-й и 4-й неделей). Так, на 24-й неделе оценка по опроснику SGRQ снизилась на –23,06 балла, причем данное улучшение наблюдалось, начиная с 4-й недели лечения. Показатели контроля согласно ACQ-6, улучшение оценок по PGIC и PGIS, а также значимый прирост ОФВ₁ наблюдались уже со 2-й недели после инициации. Частота обострений в течение 24 нед. значимо снизилась – на 49 % по сравнению с плацебо.

Аналогичное существенное улучшение КЖ пациентов продемонстрировано по данным открытого исследования фазы IIIb PONENTE [20] (снижение оценки по SGRQ на –19,65 балла по окончании поддерживающей фазы), при этом у 62,9 % пациентов удалось достичь 100%-го снижения суточной дозы cГКС при улучшении контроля над БА.

По данным систематического обзора основных РКИ бенрализумаба, проведенного I. Agache et al. (2020) [21], в результате применения препарата увеличивался показатель ОФВ₁, однако изменения не достигали клинически значимой разницы; объединенный прирост ОФВ₁ составлял 140 мл (95%-ный ДИ – 90–190). В условиях реальной клинической практики продемонстрировано более выраженное улучшение функции легких. Так, по объединенным данным 5 исследований после лечения бенрализумабом наблюдалось повышение ОФВ₁ на 210 мл (95%-ный ДИ – 80–340) [22]. Через 8 нед. терапии прирост показателя ОФВ₁ составил в среднем 280 мл, наиболее значимо – к 56-й неделе (до 430 мл; 95%-ный ДИ – 250–610), при этом примерно у 50 % пациентов достигнуто увеличение показателя ≥ 20 %. Продemonстрировано, что при назначении бенрализумаба у пациентов с эТБА улучшается функция легких, однако для получения более точных оценок требуются дальнейшие исследования.

Данное исследование проводилось в одной группе без рандомизации субъектов, таким образом, провести сравнение эффективности бенрализумаба с другими возможными вариантами лечения не представилось возможным. Между тем полученные результаты указывают на ранний и выраженный ответ на лечение, что согласуется с данными ранее проведенных исследований и накопленным клиническим опытом.

Результаты исследования BEST подтверждают данные ранее проведенного промежуточного анализа эффективности бенрализумаба через 16 нед. терапии [23]. Достигнутые изменения являются устойчивыми, что говорит о долгосрочной эффективности препарата у пациентов с эТБА.

Заключение

У взрослых пациентов с эТБА при добавлении бенрализумаба к базисной поддерживающей терапии быстро достигаются улучшение показателей контроля над заболеванием и КЖ, связанного с дыхательной функцией, отмечается также повышение показателей функции внешнего дыхания. Также установлено сокращение числа обострений к 16-й неделе, сохраняющееся на протяжении 56 нед. Эффект от терапии в отношении улучшения контроля над заболеванием

проявлялся уже через 1 нед. после первой инъекции бенрализумаба. Профиль безопасности оценивался как благоприятный: в ходе исследования зарегистрированы 11 НЯ, большинство из которых разрешились без последствий, указанные НЯ не были связаны с исследуемой терапией. Таким образом, по результатам проведенного исследования показана эффективность и безопасность препарата в условиях реальной клинической практики.

Таким образом, впервые показаны результаты терапии бенрализумабом на значительной российской популяции пациентов в течение 52 нед., что определяет новизну и ценность данной работы.

Литература

1. Alzaabi A., Idrees M., Behbehani N. Cross-sectional study on asthma insights and management in the Gulf and Russia. *Allergy Asthma Proc.* 2018; 39 (6): 430–436. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4180.
2. Hekking P.P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
3. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В. и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология.* 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://www.kinied.org/wp-content/uploads/2023/06/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: March 04, 2024].
5. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения. *Пульмонология.* 2018; 28 (5): 584–601. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-584-601.
6. Pavord I.D. Eosinophilic phenotypes of airway disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (Suppl.): S143–149. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-168AW.
7. 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. DOI: 10.1080/17476348.2020.1718495.
8. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Блинова Е.В. Терапия тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным фенотипом. *Поликлиника.* 2021; (1): 24–28. Доступно на: <https://poliklin.ru/imagearticle/202001/24-28.pdf> [Дата обращения: 05.03.24].
9. 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. DOI: 10.3390/ijms22083969.
10. 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. DOI: 10.2147/JAA.S78049.
11. 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 β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
12. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
13. 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. DOI: 10.1056/NEJMoal703501.

14. 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
15. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.
16. 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. DOI: 10.1183/13993003.00588-20.
17. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (6): 1321–1327. DOI: 10.1164/ajrccm/145.6.1321.
18. Jackson D.J., Burhan H., Menzies-Gow A. et al. Benralizumab effectiveness in severe asthma is independent of previous biologic use. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (6): 1534–1544.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.014.
19. 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. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (3): 260–274. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.
20. Menzies-Gow A., Gurnell M., Heaney L.G. et al. Adrenal function recovery after durable oral corticosteroid sparing with benralizumab in the PONENTE study. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (6): 2103226. DOI: 10.1183/13993003.03226-2021.
21. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: a systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
22. Charles D., Shanley J., Temple S.N. et al. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy.* 2022; 52 (5): 616–627. DOI: 10.1111/cea.14112.
23. Фомина Д.С., Игнатова Г.Л., Кабанова Т.Г. и др. Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: промежуточный анализ результатов проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России. *Пульмонология.* 2023; 33 (3): 374–385. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-374-385.
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. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
25. Ignatova G.L., Antonov V.N., Blinova E.V. [Therapy of severe bronchial asthma with eosinophilic phenotype]. *Poliklinika.* 2021; (1): 24–28. Available at: <https://poliklin.ru/imagearticle/202001/24-28.pdf> [Accessed: March 05, 2024] (in Russian).
26. 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. DOI: 10.3390/ijms22083969.
27. 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. DOI: 10.2147/JAA.S78049.
28. 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 β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
29. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
30. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
31. 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
32. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.
33. 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. DOI: 10.1183/13993003.00588-20.
34. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (6): 1321–1327. DOI: 10.1164/ajrccm/145.6.1321.
35. Jackson D.J., Burhan H., Menzies-Gow A. et al. Benralizumab effectiveness in severe asthma is independent of previous biologic use. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (6): 1534–1544.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.014.
36. 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. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (3): 260–274. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.
37. Menzies-Gow A., Gurnell M., Heaney L.G. et al. Adrenal function recovery after durable oral corticosteroid sparing with benralizumab in the PONENTE study. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (6): 2103226. DOI: 10.1183/13993003.03226-2021.
38. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: a systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
39. Charles D., Shanley J., Temple S.N. et al. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy.* 2022; 52 (5): 616–627. DOI: 10.1111/cea.14112.
40. Фомина Д.С., Игнатова Г.Л., Кабанова Т.Г. и др. [Efficacy of benralizumab in severe eosinophilic asthma: an interim analysis of a real clinical practice prospective trial BEST in Russia]. *Пульмонология.* 2023; 33 (3): 374–385. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-374-385.

Поступила: 03.04.24
Принята к печати: 20.05.24

References

1. Alzaabi A., Idrees M., Behbehani N. Cross-sectional study on asthma insights and management in the Gulf and Russia. *Allergy Asthma Proc.* 2018; 39 (6): 430–436. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4180.
2. Hekking P.P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
3. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudnikov K.V. et al. [Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (3): 341–358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358 (in Russian).
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2023. Available at: <https://www.kineed.org/wp-content/uploads/2023/06/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: March 04, 2024].
5. Zyryanov S.K., Butranova O.I. [Genetically engineered drugs for treatment of bronchial asthma: recent achievements]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (5): 584–601. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-584-601 (in Russian).
6. Pavord I.D. Eosinophilic phenotypes of airway disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (Suppl.): S143–149. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-168AW.
7. 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. DOI: 10.1080/17476348.2020.1718495.
8. Ignatova G.L., Antonov V.N., Blinova E.V. [Therapy of severe bronchial asthma with eosinophilic phenotype]. *Poliklinika.* 2021; (1): 24–28. Available at: <https://poliklin.ru/imagearticle/202001/24-28.pdf> [Accessed: March 05, 2024] (in Russian).
9. 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. DOI: 10.3390/ijms22083969.
10. 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. DOI: 10.2147/JAA.S78049.
11. 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 β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
12. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
13. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
14. 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
15. Jackson D.J., Korn S., Mathur S.K. et al. Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43 (5): 409–425. DOI: 10.1007/s40264-020-00926-3.
16. 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. DOI: 10.1183/13993003.00588-20.
17. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (6): 1321–1327. DOI: 10.1164/ajrccm/145.6.1321.
18. Jackson D.J., Burhan H., Menzies-Gow A. et al. Benralizumab effectiveness in severe asthma is independent of previous biologic use. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (6): 1534–1544.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.014.
19. 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. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (3): 260–274. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.
20. Menzies-Gow A., Gurnell M., Heaney L.G. et al. Adrenal function recovery after durable oral corticosteroid sparing with benralizumab in the PONENTE study. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (6): 2103226. DOI: 10.1183/13993003.03226-2021.
21. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: a systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
22. Charles D., Shanley J., Temple S.N. et al. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy.* 2022; 52 (5): 616–627. DOI: 10.1111/cea.14112.
23. Фомина Д.С., Игнатова Г.Л., Кабанова Т.Г. et al. [Efficacy of benralizumab in severe eosinophilic asthma: an interim analysis of a real clinical practice prospective trial BEST in Russia]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (3): 374–385. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-374-385 (in Russian).

Received: March 04, 2024
Accepted for publication: May 20, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Фомина Дарья Сергеевна — к. м. н., доцент, врач аллерголог-иммунолог, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)
Daria S. Fomina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Allergist-immunologist, Associate Professor, Department of Clinical Allergy and Immunology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of Moscow City Scientific and Practical Center of Allergy and Immunology, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City "Moscow City Clinical Hospital 52", Moscow Department of Health; Professor, Non-profit Joint Stock Company "Astana Medical University", Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; tel.: (499) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (951) 238-20-71; e-mail: igln@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; Chief Freelance Pulmonologist of the Ural Federal District; tel.: (951) 238-20-71; e-mail: igln@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Кабанова Татьяна Григорьевна — к. м. н., заведующая многопрофильным дневным стационаром Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (903) 273-18-88; e-mail: kabanova75@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8667-9506>)

Tatiana G. Kabanova, Candidate of Medicine, Head of Multidisciplinary Day Hospital, State Budgetary Health Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirovsky"; tel.: (903) 273-18-88; e-mail: kabanova75@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8667-9506>)

Камелева Анастасия Андреевна — к. м. н., аллерголог-иммунолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 854-53-93; e-mail: yurenkova84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>)

Anastasia A. Kameleva, Candidate of Medicine, Allergologist-Immunologist, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow "City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health"; tel.: (916) 854-53-93; e-mail: yurenkova84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>)

Козырева Лилия Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института дополнительного профессионального образования, заведующая отделением пульмонологии клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; тел.: (917) 414-22-96; e-mail: liiko.65@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5087-393X>)
Liliya S. Kozyreva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy and General Medical Practice with a Geriatrics Course, Institute of Additional Professional Education, Head of the Department of Pulmonology at the Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; Chief Freelance Pulmonologist, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; tel.: (917) 414-22-96; e-mail: liiko.65@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5087-393X>)

Косякова Нинель Ивановна — д. м. н., заместитель главного врача по науке, заведующая отделением иммунологии и аллергологии больницы Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических

исследований Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (916) 469-69-19; e-mail: Nelia_kosiakova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6541-9887>)
Ninel I. Kosyakova, Doctor of Medicine, Deputy Chief Physician for Science, Head of the Department of Immunology and Allergy of the Hospital, Federal State Budgetary Institution of Science, Federal Research Center "Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (916) 469-69-19; e-mail: Nelia_kosiakova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6541-9887>)

Куделя Любовь Михайловна — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней имени академика Л.Д.Сидоровой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный пульмонолог Новосибирской области; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Lyubov M. Kudelya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Diseases named after Academician L.D.Sidorova, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; Chief Pulmonologist of the Novosibirsk region; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Кузубова Наталья Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Nataliya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института физиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение "Новая больница"» главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher, Ural Research Institute of Phthysiology and Pulmonology — a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company "Novaya bol'nitsa" Clinical Association; Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region; Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Пульженко Лариса Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (861) 252-73-38; e-mail: lung_kkb1@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Larisa V. Shulzhenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, Federal Budgetary Healthcare Institution "Research Institute — Regional Hospital No.1. Named after S.V.Ochaptovskiy"; tel.: (861) 252-73-38; e-mail: lung_kkb1@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Участие авторов

Фомина Д.С. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста
Игнатова Г.Л., Лещенко И.В. — сбор и обработка материала, редактирование текста

Кабанова Т.Г., Камелева А.А., Козырева Л.С., Косякова Н.И., Куделя Л.М., Кузубова Н.А., Шульженко Л.В. — сбор и обработка материала
Все авторы внесли равный вклад в планирование исследования, анализ и интерпретацию его результатов и подготовку статьи к публикации.

Authors Contribution

Fomina D.S. — research concept and design, text editing

Ignatova G.L., Leshchenko I.V. — collection and processing of the material, text editing

Kabanova T.G., Kameleva A.A., Kozyreva L.S., Kosyakova N.I., Kudelya L.M., Kuzubova N.A., Shulzhenko L.V. — collection and processing of the material

All authors made an equal contribution to the planning of the study, analysis and interpretation of its results, as well as to the preparation of this article for publication.