

Новые возможности терапии пациентов с эозинофильным типом тяжелой бронхиальной астмы

Г.Л. Игнатова¹, ORCID: 0000-0002-0877-6554
 В.Н. Антонов¹, ORCID: 0000-0002-3531-3491, e-mail: ant-vn@yandex.ru
 Е.В. Блинова¹, ORCID: 0000-0003-2507-5941
 И.В. Гребнева¹, ORCID: 0000-0001-9728-5759
 Е.В. Шекланова²

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64
² Челябинская областная клиническая больница №3; 454021, Челябинск, проспект Победы, д. 287

Резюме

В статье приводятся данные об эпидемиологии тяжелой астмы. Дано определение фенотипа и эндотипа бронхиальной астмы, классификация БА в зависимости от фенотипа/эндотипа. Рассмотрены особенности эозинофильного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы. Представлены клинические характеристики пациента, соответствующие назначению бенрализумаба. Приведен алгоритм принятия решения врачом-терапевтом о направлении пациентов к пульмонологу для рассмотрения вопроса биологической терапии. Описаны результаты основных клинических исследований оценки эффективности и безопасности бенрализумаба у пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой: SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA. Также обобщен опыт использования различных биологических препаратов для лечения тяжелой астмы в г. Челябинске и Челябинской области.

Ключевые слова: тяжелая эозинофильная астма, таргетная терапия, бенрализумаб, биомаркеры воспаления

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Блинова Е.В., Гребнева И.В., Шекланова Е.В. Новые возможности терапии пациентов с эозинофильным типом тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2019;(21):111-116. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-111-116.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New therapy options for patients with eosinophilic type of severe bronchial asthma

Galina L. Ignatova¹, ORCID: 0000-0002-0877-6554
 Vladimir N. Antonov¹, ORCID: 0000-0002-3531-3491, e-mail: ant-vn@yandex.ru
 Elena V. Blinova¹, ORCID: 0000-0003-2507-5941
 Irina V. Grebneva¹, ORCID: 0000-0001-9728-5759
 Elena V. Sheklanova²

¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia
² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital No. 3; 287, avenue Pobeda, Chelyabinsk, 454021

Abstract

The article provides data on the epidemiology of severe asthma. It defines the phenotype and endotype of bronchial asthma and classifies BA according to phenotype/endotype. The features of the eosinophilic phenotype of severe bronchial asthma are considered. Clinical characteristics of the patient corresponding to the prescription of benralizumab are presented. The algorithm of decision making by a doctor-therapist about patients' referral to a pulmonologist for consideration of the biological therapy issue is given. The results of the main clinical studies to assess the efficacy and safety of benralizumab in patients with severe eosinophilic bronchial asthma: SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA are described. The experience of using various biological preparations for the treatment of severe asthma in Chelyabinsk and the Chelyabinsk Region has also been summarized.

Keywords: severe eosinophilic asthma, targeted therapy, benralizumab, inflammatory biomarkers.

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N., Blinova E.V., Grebneva I.V., Sheklanova E.V. New possibilities of therapy of patients with eosinophilic type of severe bronchial asthma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):111-116. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-111-116.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма, несмотря на последние достижения в диагностике и лечении, остается одним из распространенных заболеваний в популяции^{1,2}. Все-

мирная организация здравоохранения (ВОЗ) признает, что астма является одной из важнейших проблем общественного здравоохранения. По оценкам ВОЗ, в настоящее время от астмы страдает 235 млн человек, в 2015 г. произошло 383 000 случаев смерти, вызванных астмой³.

¹ The Global Initiative for Asthma (GINA). <https://ginasthma.org/gina-reports/> (дата обращения 30.09.2019).

² Клинические рекомендации по бронхиальной астме – 2019. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения 30.09.2019).

³ Хронические респираторные заболевания. Бронхиальная астма. <https://www.who.int/respiratory/asthma/ru/> (дата обращения 30.09.2019).

Основной вклад в смертность вносит тяжелая бронхиальная астма. Согласно определению Глобальной инициативы по бронхиальной астме (The Global Initiative for Asthma, GINA), «тяжелая БА – это астма, которая требует лечения, соответствующего 4–5-й ступеням терапии (высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) совместно с ДДБА или антилейкотриеновыми препаратами/теофиллином), в предыдущий год или применения системных глюкокортикостероидов (СГКС) \geq 50% предыдущего года для достижения и сохранения контроля или которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию»⁴ [1].

Долгосрочными целями лечения бронхиальной астмы по рекомендациям (GINA) является снижение риска обострений бронхиальной астмы и достижение контроля над симптомами. Основные же цели – это уменьшение бремени бронхиальной астмы для пациента: снижение риска смерти, связанной с бронхиальной астмой, и тяжелых обострений, повреждения дыхательных путей и развития побочных эффектов при приеме лекарственных препаратов.

Для достижения оптимального контроля астмы необходимо добиться наивысшего комплаенса с пациентом, особенно в сфере использования средств доставки лекарственного препарата. Также нельзя недооценивать роль коморбидной патологии, влияющей на проявления клинической симптоматики. Прежде всего, это относится к сердечно-сосудистым заболеваниям, и в частности к хронической сердечной недостаточности^{5,6} [1, 2]. Достижение оптимального контроля невозможно без учета факта курения, т. к. некоторые пациенты даже с крайне тяжелыми проявлениями респираторной патологии не отказываются от сигареты. Табачный дым считается одним из важных этиологических факторов, способным выступать триггером БА и в дальнейшем являться компонентом, поддерживающим местное и системное воспаление кардиореспираторной системы. Таким образом, отказ от курения является принципиальным при ведении пациентов с любым пульмонологическим заболеванием, и прежде всего больных с БА.

Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию ИГКС в виде монопрепаратов или в комбинации с ДДБА и (или) антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛП). Но несмотря на революционные изменения, достигнутые в терапии заболевания за последние годы, бронхиальная астма по-прежнему остается причиной инвалидизации пациентов и смертельных исходов.

Наиболее часто контроль над заболеванием не достигается именно среди пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА). На сегодняшний день существует недостаточное количество данных о распространенности тяжелой эозинофильной астмы в мире. Они составляют менее 10% пациентов с астмой и, как правило, рефрактерны к традиционной терапии, у них отмечается высокая частота обострений, незапланированных визитов к врачу и обращений за неотложной медицинской помощью, а также госпитализаций.

Именно тяжелая БА вносит основной вклад в смертность от этого заболевания. Согласно современным представлениям и международным рекомендациям, «тяжелая БА – это БА, которая требует лечения, соответствующего 4–5-й ступеням терапии по GINA (высокие дозы ИГКС совместно с ДДБА или АЛП/теофиллином), в предыдущий год или применения системных ГКС \geq 50% предыдущего года для достижения и сохранения контроля или которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию»⁷ [1].

Около 5 лет назад экспертами были обозначены фенотипы бронхиальной астмы. *Фенотип* – определенные видимые характеристики индивидуума, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды^{8,9} [1]. Помимо определения фенотипа заболевания, принято выделять *эндотип* – подтип заболевания, который определяется отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом (например, эозинофильная с преобладанием Т2-воспаления или неТ2-обусловленная)^{10,11} [1]. Таким образом, можно представить классификацию тяжелой БА по типу фенотипа/эндотипа (табл. 1).

● **Таблица 1.** Классификация БА по фенотипам и эндотипам (адаптировано Wenzel S.E., 2012 г.)

● **Table 1.** Classification of BA by phenotypes and endotypes (adapted from Wenzel S.E., 2012)

Фенотип / эндотип астмы		Биомаркеры	Одобренная терапия
Т2	Опосредованная IgE, аллергическая	IgE в крови	Терапия, направленная против IgE
	Эозинофильная (ИЛ-5)	ЭОЗ в крови или мокроте ИЛ-5 в крови FeNO Периостин	Терапия, направленная против ИЛ-5
	ИЛ-13/ИЛ-4	ИЛ-4 и ИЛ-13 в крови Периостин (?)	Терапия, направленная против рецептора ИЛ-4/ИЛ-13
НеТ2	Нейтрофильная	НЕЙ в крови или мокроте Т _H 17 ИЛ-8	-
	Связанная с ожирением	Отсутствие биомаркеров Адипокины (?)	-

НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ДЛЯ ОСНОВНЫХ ФЕНОТИПОВ БА

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с БА, большая часть больных тяжелой БА относится к Т2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей, в формировании которого участвуют Th2-лимфоциты и

⁴ The Global Initiative for Asthma (GINA). <https://ginasthma.org/gina-reports/> (дата обращения 30.09.2019).

⁵ Там же.

⁶ Клинические рекомендации по бронхиальной астме – 2019. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения 30.09.2019).

⁷ The Global Initiative for Asthma (GINA). <https://ginasthma.org/gina-reports/> (дата обращения 30.09.2019).

⁸ Там же.

⁹ Клинические рекомендации по бронхиальной астме – 2019. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения 30.09.2019).

¹⁰ The Global Initiative for Asthma (GINA). <https://ginasthma.org/gina-reports/> (дата обращения 30.09.2019).

¹¹ Клинические рекомендации по бронхиальной астме – 2019. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения 30.09.2019).

врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), вырабатывающие цитокины T2-профиля: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13¹².

РОЛЬ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В настоящее время частота эозинофильного фенотипа в структуре неконтролируемой БА достаточно высока. Примерно у 50% с тяжелой БА отмечается повышенный уровень эозинофилов [2]. Эозинофилы являются преобладающими клетками воспалительного ответа в легких. Пациенты с эозинофильным воспалением дыхательных путей склонны к тяжелой, плохо контролируемой БА.

На основании анализа клинических, инструментальных и лабораторных данных пациенту с эозинофильным фенотипом БА присущи следующие характеристики:

1. Прежде всего, это наличие тяжелых обострений в анамнезе и в настоящий момент времени.
2. Повышенное количество эозинофилов в периферической крови (≥ 300 клеток/мкл).
3. Низкое значение ОФВ₁, зачастую с устойчивым ограничением проходимости дыхательных путей.
4. Хронический риносинусит с полипами носовой полости.
5. Начало заболевания, как правило, во взрослом возрасте.
6. Недостаточный ответ на терапию ингаляционными или системными глюкокортикостероидами.

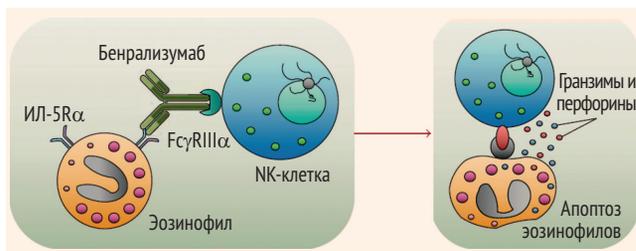
Задача врача-терапевта состоит в своевременном подозрении о возможной тяжелой бронхиальной астме и дальнейшем направлении пациента к пульмонологу. Таким образом, упрощенный алгоритм принятия решения при первичном обращении больного с критериями тяжелой астмы (терапия высокими дозами ИГКС/ДДБА, две и более госпитализации в год, назначение системных ГКС) к врачам первичного звена (терапевты, врачи общей практики) может быть представлен следующим образом (рис. 1).

АНТИИЛ-5-ТЕРАПИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ АСТМЕ

В последние годы появилось несколько препаратов для биологической терапии тяжелой бронхиальной астмы. Одним из недавно зарегистрированных в России является бенрализумаб, который представляет собой гуманизиро-

ванное, моноклональное антитело, связывающееся с рецептором ИЛ-5 (рис. 2). В сравнении с другими препаратами антиИЛ-5 бенрализумаб индуцирует прямую и почти полную деплецию (истощение) эозинофилов до нормального уровня в периферической крови посредством привлечения клеток естественных киллеров и активации антителозависимой клеточной цитотоксичности [3].

- **Рисунок 2.** Механизм действия бенрализумаба
- **Figure 2.** The mechanism of action of benralizumab



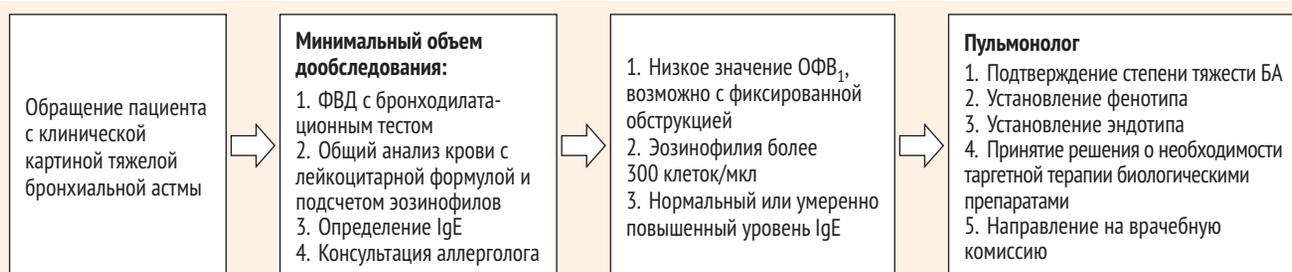
Бенрализумаб в отличие от других генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) обладает отличным режимом дозирования: вводится в дозе 30 мг подкожно, первые 3 инъекции 1 раз в 4 недели, а далее – 1 раз в 8 недель¹³ [4].

Доказательства эффективности и безопасности применения бенрализумаба у взрослых пациентов с эозинофильным фенотипом тяжелой бронхиальной астмы в качестве дополнительной поддерживающей терапии представлены в виде четырех исследований III фазы (уровень доказательности каждого исследования IIA): CALIMA, SIROCCO, ZONDA, BORA [4–9].

CALIMA: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы с формированием параллельных групп, продолжительностью 56 недель. В исследование были включены 2 505 пациентов, из них 1 306 были рандомизированы: 425 составили группу терапии бенрализумабом 30 мг Q4W (1 раз в 4 недели), 441 – группу терапии бенрализумабом 30 мг Q8W (1 раз в 8 недель (первые 3 дозы по схеме Q4W)) и 440 – группу плацебо.

Анализ первичной конечной точки показал статистически достоверное снижение ежегодной частоты обострений БА через 56 недель лечения бенрализумабом по

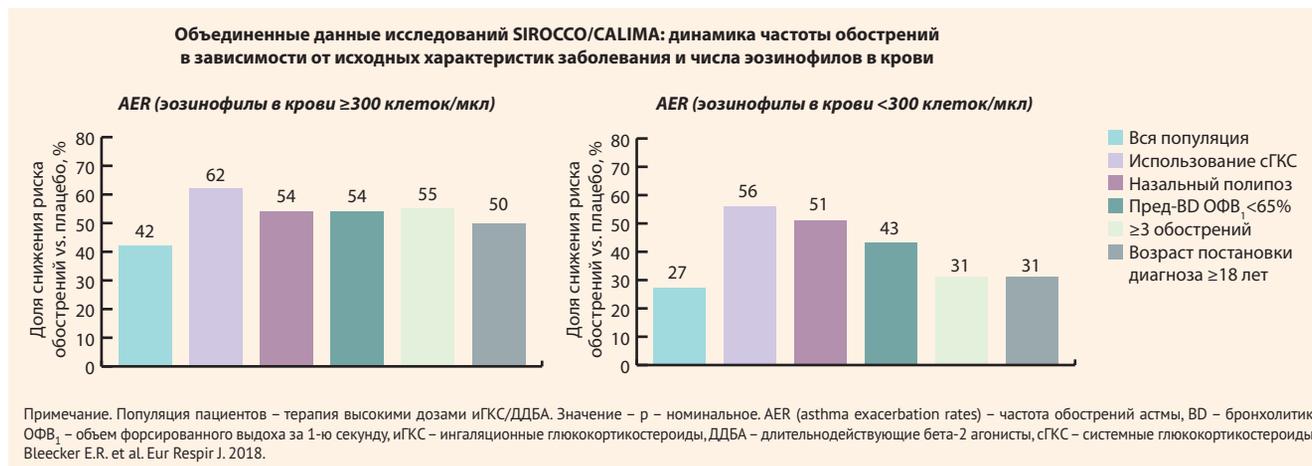
- **Рисунок 1.** Алгоритм принятия решения терапевтом/ВОП для направления пациента к пульмонологу
- **Figure 1.** Therapist/GP Decision making algorithm for the referral of the patient to a pulmonologist



¹² Клинические рекомендации по бронхиальной астме – 2019. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения 30.09.2019).

¹³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра. https://www.astrazeneca.ru/astrazeneca_in_russia/preparations.html (дата обращения 1.12.2019).

● **Рисунок 3.** Данные исследований SIROCCO/CALIMA
 ● **Figure 3.** SIROCCO/CALIMA research data



сравнению с плацебо у пациентов, получавших высокие дозы ИГКС и ДДБА, с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл. Ежегодная частота обострений в группах бенрализумаба Q4W и Q8W была ниже на 36% (ОР 0,64 [95% ДИ 0,49–0,85], $p = 0,0018$) и 28% (0,72 [0,54–0,95], $p = 0,0188$) соответственно по сравнению с группой плацебо. В рамках исследования ожидалось получение 40%-ного снижения ежегодной частоты обострений у пациентов, получавших обе схемы лечения бенрализумабом по сравнению с плацебо. Таким образом, целевой результат достигнут в группе пациентов Q4W на 90% и в группе Q8W на 70%.

Анализ ключевых вторичных конечных точек показал статистически достоверное увеличение ОФВ₁ перед ингаляцией бронходилататоров в группах бенрализумаба Q4W и Q8W по сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших высокие дозы ИГКС и ДДБА, с исходным числом эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл. Улучшение ОФВ₁ до ингаляции бронходилататора отмечено в течение первых 4 недель от начала лечения и сохранялось на протяжении всего периода лечения.

Профиль безопасности был сопоставим с группой плацебо [6].

SIROCCO: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы в параллельных группах, продолжительностью 48 недель. В исследование был включен 2 681 пациент; из них 1 205 соответствовали критериям включения и были рандомизированы: 407 вошли в группу плацебо, 400 – в группу бенрализумаба 30 мг Q4W и 398 – в группу бенрализумаба 30 мг Q8W. Уровень эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл установлен у 267 пациентов в группе плацебо, 275 – в группе бенрализумаба 30 мг Q4W и 267 – в группе бенрализумаба 30 мг Q8W; эти пациенты составили популяцию оценки первичной конечной точки (рис. 3).

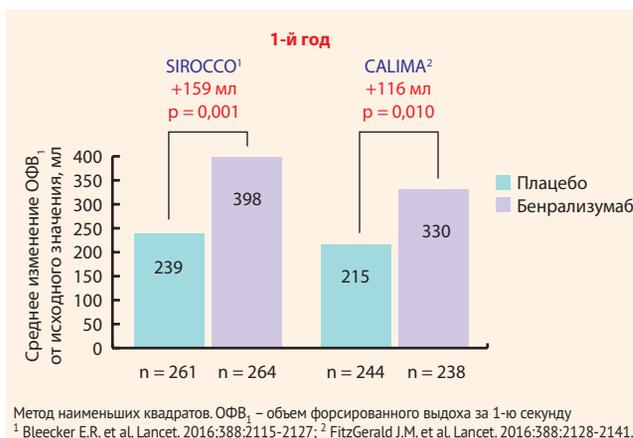
По данным анализа первичной конечной точки на 48-й неделе, применение обеих схем терапии бенрализумабом сопровождалось статистически значимым уменьшением ежегодной частоты обострений БА по сравнению с плацебо. В группе бенрализумаба Q4W отношение частоты обо-

стрений при сравнении с плацебо составило 0,55 (95% ДИ 0,42–0,71; $p < 0,0001$), в группе Q8W – 0,49 (0,37–0,64; $p < 0,0001$). В рамках исследования ожидалось получение 40%-ного снижения ежегодной частоты обострений у пациентов, получавших обе схемы лечения бенрализумабом по сравнению с плацебо. Таким образом, целевой результат достигнут на 100% в обеих группах бенрализумаба.

При анализе вторичных конечных точек обе схемы терапии бенрализумабом обусловили статистически значимое увеличение ОФВ₁ до применения бронходилататора по сравнению с плацебо на 48-й неделе (рис. 4). Различия изменения по методу наименьших квадратов (МНК) между группами бенрализумаба Q4W и плацебо составило 0,106 л (95% ДИ 0,016–0,196; $p = 0,0215$), а между группами бенрализумаба Q8W и плацебо – 0,159 л (0,068–0,249; $p = 0,0006$) [5–7].

ZONDA: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 28 недель. Из 369 пациентов БА, включенных в это исследование, 220 прошли рандомизацию и начали получать бенрализумаб или плацебо. Пациенты получали подкожные инъекции бенрализумаба в дозе 30 мг каждые 4 недели

● **Рисунок 4.** Влияние бенрализумаба на функцию легких
 ● **Figure 4.** Effect of benralizumab on lung function



либо бенрализумаб в дозе 30 мг каждые 4 недели для первых трех введений, а затем каждые 8 недель. Пациенты были стратифицированы в соответствии с уровнем эозинофилов (от ≥ 150 до < 300 клеток/мм³ и ≥ 300 клеток/мм³).

По данным анализа, медиана снижения итоговой дозы ОГКС относительно исходного уровня составила 75% у пациентов, которые получали любой из режимов терапии с применением бенрализумаба, по сравнению со снижением на 25% у пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$ для обоих сравнений).

У пациентов, получавших бенрализумаб, были достигнуты все вторичные конечные точки, связанные со снижением доз ОГКС. Эти конечные точки включали снижение интенсивности применения ОГКС: у 56% пациентов, получавших бенрализумаб с частотой 1 раз в 4 недели, и у 52% пациентов, получавших бенрализумаб с частотой 1 раз в 8 недель, было снижение итоговой дозы пероральных глюкокортикостероидов на 100% от исходного по сравнению с 19% пациентов, получавших плацебо (рис. 5).

Частота обострений, требующих госпитализации или обращений в отделения экстренной терапии при применении бенрализумаба, была на 93% ниже, чем при

применении плацебо (соотношение частот 0,07, 95% ДИ от 0,01 до 0,63; $p = 0,02$).

При оценке профиля безопасности частота серьезных нежелательных явлений в группах бенрализумаба была ниже, чем в группе плацебо [8].

BORA: расширенное долгосрочное исследование оценки безопасности и эффективности бенрализумаба у пациентов, завершивших участие в предшествующих исследованиях III фазы SIROCCO и CALIMA (влияние бенрализумаба на частоту обострений астмы).

В исследовании подтверждена двухлетняя безопасность применения бенрализумаба, показано отсутствие различий в количестве нежелательных явлений в протоколах *BORA*, *SIROCCO* и *CALIMA* (табл. 2). Не наблюдалось повышенного риска развития инфекций в течение минимум двух лет. Кроме того, у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, которые лечились бенрализумабом в *BORA*, но получавших плацебо в *SIROCCO* и *CALIMA*, отмечено сопоставимое снижение частоты обострений по сравнению с теми, кто получал активный препарат с первого года наблюдения [9].

В настоящее время продолжают клинические исследования по изучению эффективности и безопасности бенрализумаба у пациентов с БА. Биологическая терапия требует строгого отбора пациентов на основании не только клинических, но и биологических маркеров, для того чтобы получить оптимальный эффект и избежать неоправданных затрат, т. к. применение биологических препаратов – дорогостоящее лечение. Первичное звено амбулаторной помощи может оказать существенную поддержку для своевременного направления пациентов с неконтролируемой астмой к специалистам для решения вопроса о назначении терапии ГИБП.

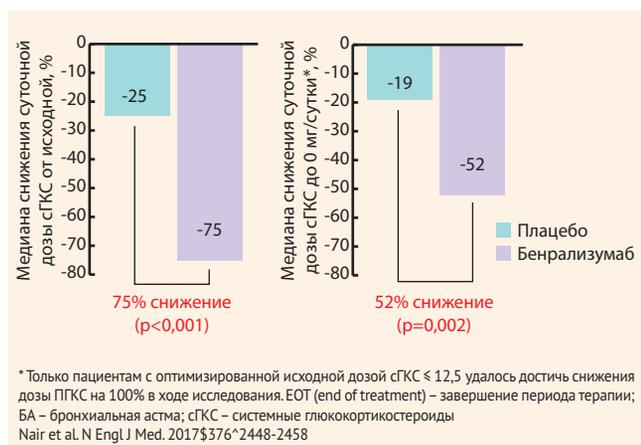
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт использования таргетной терапии тяжелой бронхиальной астмы в Челябинской области

В Челябинской области биологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы применяется в течение нескольких лет. В настоящее время 88 пациентов получают различные препараты. Из них 62 человека использует омали-

● **Рисунок 5.** Влияние бенрализумаба на снижение приема оральных глюкокортикостероидов

● **Figure 5.** Effect of benralizumab on the decrease of oral glucocorticosteroid intake



● **Таблица 2.** Профиль безопасности бенрализумаба

● **Table 2.** Safety profile of benralizumab

SIROCCO/CALIMA, n (%)	Бенрализумаб Q4W в комбинации с иГКС-ДДБА		Бенрализумаб Q8W в комбинации с иГКС-ДДБА	
	Бенрализумаб Q4W n = 518	Плацебо n = 265	Бенрализумаб Q8W n = 512	Плацебо n = 281
Реакция в месте инъекции	8 (2)	6 (2)	10 (2)	3 (1)
Гиперчувствительность	12 (2)	7 (3)	6 (1)	7 (2)
Связанные с терапией	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
Крапивница	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Анафилактические реакции	1 (<1) ^a	0	0	0
Наличие АТ к препарату	39 (8)	41 (15)	57 (11)	36 (13)

зумаб, 17 пациентам был назначен меполизумаб, 7 человек получают реслизумаб, начата терапия дупилумабом у 2 больных. За время наблюдения побочных эффектов не было отмечено. Одна пациентка прекратила использование омализумаба по причине наступления беременности, хотя, по современным данным, это не является противопоказанием для прекращения терапии. Три человека отказались от применения препаратов таргетной терапии по причине либо недостаточной эффективности, либо по другим личным соображениям. В настоящее время про-

ходит набор пациентов на бенрализумаб и дупилумаб. Организация работы пульмонологической службы города и области совместно с территориальным фондом обязательного медицинского страхования позволила дать современную и своевременную помощь многим пациентам, нуждающимся в таргетной терапии тяжелой астмы. Работа в данном направлении продолжается. 

Поступила / Received 15.10.2019
Поступила после рецензирования / Revised 06.11.2019
Принята в печать / Accepted 01.12.2019

Список литературы / References

1. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014;(2):2-11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23102918>. Nenasheva N.M. Phenotypes of bronchial asthma and choice of therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical pulmonology*. 2014;(2):2-11. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23102918>.
2. Tan L.D., Bratt J.M., Godor D., Louie S., Kenyon N.J. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J Asthma Allergy*. 2016;(9):71-81. doi: 10.2147/JAA.S78049.
3. Kolbeck R., Kozhich A., Koike M., Peng L., Andersson C.K., Damschroder M.M., Reed J.L., Woods R., Dall'acqua W.W., Stephens G.L. et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha antibody with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;(125):1344-1353. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.004.
4. Lavolette M., Gossage D.L., Gauvreau G., Leigh R., Olivenstein R., Katial R., Busse W.W., Wenzel S., Wu Y., Datta V. et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;(132):1086-1096 e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.020.
5. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P., Papi A., Weinstein S.F., Barker P., Sproule S., Gilmartin G., Aurivillius M., Werkstrom V., et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;(388):2115-2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
6. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P., Korn S., Ohta K., Lommatzsch M., Ferguson G.T., Busse W.W., Barker P., Sproule S., et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;(388):2128-2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
7. Goldman M., Hirsch I., Zangrilli J.G., Newbold P., Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: Subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;(33):1605-1613. doi: 10.1080/03007995.2017.1347091.
8. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F., Bourdin A., Lugogo N.L., Kuna P., Barker P., Sproule S., Ponnarambil S., Goldman M., et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;(376):2448-2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501.
9. Busse W.W., Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Ferguson G.T., Barker P., Sproule S., Olsson R.F., Martin U.J., Goldman M.; BORA Study Investigators. 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):46-59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.

Информация об авторах:

Игнатова Галина Львовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Антонов Владимир Николаевич, к.м.н., доцент кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Блинова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Гребнева Ирина Викторовна, к.м.н., кафедра терапии института дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Шекланова Елена Васильевна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница №3»; 454021, Челябинск, проспект Победы, д. 287

Information about the authors:

Galina L. Ignatova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Therapy Department of the Institute for Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia

Vladimir N. Antonov, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Therapy at the Institute of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Elena V. Blinova, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Therapy at the Institute of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia

Irina V. Grebneva, Cand. of Sci. (Med), Department of Therapy at the Institute of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia

Elena V. Sheklanova, Cand. of Sci. (Med), Deputy Chief Physician for Treatment, State Budgetary Institution of Health Care «Chelyabinsk Regional Clinical Hospital No. 3»; 287, avenue Pobeda, Chelyabinsk, 454021