

# Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: промежуточный анализ результатов проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России

Д.С.Фомина<sup>1-3</sup> ✉, Г.Л.Игнатова<sup>4</sup>, Т.Г.Кабанова<sup>5</sup>, А.А.Камелева<sup>6</sup>, Л.С.Козырева<sup>7</sup>, Н.И.Косякова<sup>8</sup>, Л.М.Куделя<sup>9,10</sup>, Н.А.Кузубова<sup>11</sup>, И.В.Лещенко<sup>12-14</sup>, О.А.Мухина<sup>2</sup>, Л.В.Шульженко<sup>15,16</sup>

- <sup>1</sup> 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
- <sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»: 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, 3
- <sup>3</sup> Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан: 010000, Республика Казахстан, Астана, ул. Бейбитшилик, 49а
- <sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64
- <sup>5</sup> 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
- <sup>6</sup> 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
- <sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3
- <sup>8</sup> 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 область, Пушкино, Проспект Науки, 3
- <sup>9</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52
- <sup>10</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
- <sup>11</sup> 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
- <sup>12</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- <sup>13</sup> 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
- <sup>14</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29
- <sup>15</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4
- <sup>16</sup> 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

Актуальной задачей современной практической пульмонологии является систематизация опыта применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) в реальной клинической практике с оценкой результатов эффективности и показателей качества жизни (КЖ) больных. Целью исследования *Real World Evidence of Benralizumab in Eosinophilic Severe Asthma in Russia* (BEST) являлось определение эффективности контроля над заболеванием и КЖ, связанного с состоянием дыхательной системы, у пациентов с ТБА эозинофильного фенотипа на фоне применения бенрализумаба в условиях реальной клинической практики в России. **Результаты.** У пациентов с ТБА проанализированы промежуточные результаты исследования BEST, полученные через 16 нед. после начала терапии бенрализумабом. У всех больных, включенных в исследование ( $n = 59$ ), достигнуто значимое улучшение оценки по результатам теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire – ACQ-5*), повышение КЖ, связанного с состоянием дыхательной системы, которое определялось с помощью опросника госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями (*St. Georges Respiratory Questionnaire – SGRQ*), и субъективных оценок самочувствия пациентов (шкала самооценки пациентом изменения своего состояния (*Patients' Global Impression of Change – PGIC*) и шкала самооценки пациентом тяжести заболевания (*Patients' Global Impression of Severity – PGIS*)). При терапии бенрализумабом отмечено сокращение

приема пероральных глюкокортикостероидов в течение всего периода наблюдения. **Заключение.** При использовании бенрализумаба в реальной клинической практике существенно улучшаются контроль над ТБА эозинофильного фенотипа и КЖ пациентов при благоприятном профиле безопасности терапии.

**Ключевые слова:** генно-инженерные биологические препараты, тяжелая эозинофильная бронхиальная астма, неинтервенционное исследование, 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.** Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании; протокол исследования одобрен этическим комитетом каждого из базовых клинических центров. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

© Фомина Д.С. и соавт., 2023

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., Лешченко И.В., Мухина О.А., Шульженко Л.В. 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

## Efficacy of benralizumab in severe eosinophilic asthma: an interim analysis of a real clinical practice prospective study BEST in Russia

*Daria S. Fomina*<sup>1–3</sup> ✉, *Galina L. Ignatova*<sup>4</sup>, *Tatiana G. Kabanova*<sup>5</sup>, *Anastasia A. Kameleva*<sup>6</sup>, *Liliya S. Kozyreva*<sup>7</sup>, *Ninel I. Kosyakova*<sup>8</sup>, *Lyubov M. Kudelya*<sup>9,10</sup>, *Nataliya A. Kuzubova*<sup>11</sup>, *Igor V. Leshchenko*<sup>12–14</sup>, *Olga A. Mukhina*<sup>2</sup>, *Larisa V. Shulzhenko*<sup>15, 16</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health: ul. Pekhotnaya 3, Moscow, 123182, Russia

<sup>3</sup> Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan: ul. Beibitshilik 49a, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. Lenina 3, Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: Krasny Prospekt 52, Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>10</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia

<sup>11</sup> 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

<sup>12</sup> 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

<sup>13</sup> Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Part’s’ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

<sup>14</sup> Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

<sup>15</sup> 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

<sup>16</sup> Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1. Named after S.V.Ochapovskiy”: ul. Pervogo Maya 167, Krasnodar, 360086, Russia

## Abstract

Systematizing clinical experience in the use of biological treatments in patients with severe bronchial asthma in real world settings with assessment of clinical outcomes and quality of life level is of great interest and value in practical pulmonology. **The aim** of the BEST study (*Real World Evidence of Benralizumab in Eosinophilic Severe Asthma in Russia*) was to evaluate effectiveness of benralizumab by control and quality of life associated with respiratory status in patients with eosinophilic phenotype of severe asthma in real clinical practice in Russia. **Results.** The results obtained through 16 weeks of benralizumab therapy in patients with severe eosinophilic asthma (SEA) were analyzed. All 59 enrolled patients showed significant improvement in the asthma control questionnaire (ACQ-5) score, the quality of life associated with respiratory status according to the St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), and subjective assessments of the well-being of patients and the disease severity (PGIC and PGIS). Treatment with benralizumab contributed to a reduction in the oral glucocorticosteroids intake throughout the study period. **Conclusion.** In real clinical practice, treatment with benralizumab results in significant improvement in disease control and the quality of life in patients with severe eosinophilic asthma and is characterized by a favorable safety profile.

**Key words:** biological agents, severe eosinophilic asthma (SEA), non-interventional study, Benralizumab.

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

© Fomina D.S. et al., 2023

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., Mukhina O.A., Shulzhenko L.V. 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 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-374-385

Бронхиальная астма (БА) — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которым, по различным данным, страдает от 1 до 18 % населения разных стран, причем примерно у 5–10 % пациентов наблюдается тяжелая БА (ТБА), что является серьезным бременем для системы здравоохранения и общества [1]. В России, по данным эпидемиологических исследований, распространенность БА составляет 6,9 % [2].

Отмечается мировая тенденция к росту аллергических заболеваний, в т. ч. растет заболеваемость БА. Высокая потребность в адекватном лечении пациентов с неконтролируемой формой заболевания определяется ростом распространенности БА, сопровождающейся увеличением доли тяжелых больных. Признаки доминирующего эозинофильного воспаления обнаруживаются примерно у 50 % пациентов с БА, и именно эозинофильный фенотип часто связан с более тяжелым течением заболевания, увеличением частоты обострений и снижением функции легких [3]. Активность эозинофилов реализуется при участии интерлейкина (IL)-5, который высвобождается Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа (Th2-клетками) и врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (IL-C2). IL-5 также участвует в пролиферации и дифференцировке эозинофилов [4].

Согласно определению Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma* — GINA), ТБА — это БА, остающаяся неконтролируемой, несмотря на терапию высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) / длительно действующих β-агонистов адrenoрецепторов (ДДБА), или при которой требуется применение высоких доз иГКС / ДДБА для поддержания контроля над БА [1].

Тяжелая неконтролируемая БА — это форма заболевания, при которой у пациентов, несмотря на прием базисной терапии в высоких дозах, возникают частые обострения, при которых требуются медицинская помощь и назначение системных ГКС (сГКС) а также

присутствуют значительные ограничения в отношении функции легких и качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем [5].

Вопрос о возможности наступления клинической ремиссии у больных ТБА до сих пор обсуждается; так, по данным сравнительно недавней работы *A. Menzies-Gow et al.* (2020), при использовании модифицированного метода опроса *Delphi* для достижения консенсуса экспертов по ключевым компонентам определения клинической ремиссии как цели терапии БА [6, 7] клиническая ремиссия определена как состояние, при котором в течение ≥ 12 мес. отмечаются следующие факторы:

- отсутствие значительных симптомов по валидированному опроснику;
- достигнута оптимизация / стабилизация функции легких;
- согласие пациента / врача в отношении наличия ремиссии;
- отказ от системных ГКС.

По данным объединенного *post-hoc*-анализа клинических исследований бенрализумаба III фазы (*A. Menzies-Gow et al.* (2022) [6]) были определены следующие критерии достижения ремиссии (рис. 1):

- контроль над БА по результатам теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ-6) ( $\leq 1,5$  или  $\leq 0,75$  балла);
- отсутствие обострений БА;
- отсутствие потребности в применении пероральных ГКС (пГКС) для контроля над БА;
- улучшение / стабилизация функции легких с приростом показателя, измеряемого до введения бронходилататора, — пребронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (пре-ОФВ<sub>1</sub>) более чем на 100 мл от исходного.

По данным фундаментальных исследований в области молекулярной биологии созданы предпосылки



Рис. 1. Критерии клинической ремиссии при тяжелой форме бронхиальной астмы (адаптировано из *Menzies-Gow A. et al., 2022*) [6]  
Примечание: пре-ОФВ<sub>1</sub> – пребронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; БА – бронхиальная астма; сГКС – системные (пероральные) глюкокортикостероиды.

Figure 1. Criteria for clinical remission in severe asthma (adapted from *Menzies-Gow A. et al., 2022*) [6]

для разработки таргетных генно-инженерных биологических препаратов, которые на протяжении последних десятилетий уверенно заняли нишу в лечебных алгоритмах ряда хронических заболеваний, включая ТБА [8–10]. В частности, разработаны 3 моноклональных антитела, воздействующих на IL-5 / IL-5R:

- меполизумаб;
- реслизумаб;
- бенрализумаб.

Меполизумаб и реслизумаб блокируют циркулирующий IL-5, предотвращая его связывание с рецептором IL-5R на эффекторных клетках, главным образом эозинофилах, что приводит к снижению образования клеток и выраженности эозинофилии как в периферической крови, так и в дыхательных путях у пациентов с БА [11, 12]. Бенрализумаб – это гуманизированное афукозилированное моноклональное антитело против  $\alpha$ -субъединицы рецептора IL-5, которое вызывает быстрое снижение содержания эозинофилов в крови, тканях дыхательных путей и костном мозге за счет механизма антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. При назначении бенрализумаба не только полностью блокируется привлечение и активация эозинофилов, но и истощается их пул в кровотоке, костном мозге и тканях-мишенях, особенно в дыхательных путях и легких у пациентов с БА [13]. По результатам основных исследований III фазы SIROCCO [14] и CALIMA [15] показано, что при применении бенрализумаба у пациентов с неконтролируемой ТБА, уровнем эозинофилов крови  $\geq 300$  кл / мкл и исходно  $\geq 2$  обострениями БА за последние 12 мес. статистически значимо снижалась частота обострений БА на 51 % по сравнению с таковыми показателями у пациентов группы плацебо, а также улучшалась функция легких в среднем значении линейной регрессии показателя

пре-ОФВ<sub>1</sub> на 0,106 л (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,016–0,196 л), а также значительно улучшился контроль над заболеванием. Таким образом, отмечена хорошая переносимость терапии [12, 14].

Целью клинического исследования (КИ) явилась оценка эффективности контроля над заболеванием и КЖ, связанного с состоянием дыхательной системы, у пациентов с неконтролируемой ТБА эозинофильного фенотипа на фоне применения бенрализумаба в условиях реальной клинической практики в России.

## Материалы и методы

Многоцентровое неинтервенционное наблюдательное проспективное исследование проведено в Российской Федерации на базе 15 центров. Данное КИ является частью международной программы XALOC (международное наименование исследования – *Real World Evidence of Benralizumab in Eosinophilic Severe Asthma in Russia* – BEST).

В исследование исходно были включены мужчины и женщины ( $n = 60$ ) в возрасте  $\geq 18$  лет с эозинофильной ТБА; 1 пациент выбыл из исследования досрочно по причине новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2. Таким образом, результаты представленного промежуточного анализа получены в популяции пациентов ( $n = 59$ : 16 (27,12 %) мужчин и 43 (72,88 %) женщины) за период наблюдения 16 нед.

Все пациенты подписывали формы информированного согласия на участие в исследовании; протокол исследования одобрен этическим комитетом каждого из клинических центров.

Основные критерии включения в исследование:

- диагноз неконтролируемая ТБА эозинофильного фенотипа;

- БА, при которой требуются высокие дозы иГКС / ДДБА в качестве базисной терапии;
- как минимум 2 обострения БА за последние 12 мес. или 1 обострение в случае, если пациент принимал пГКС  $\geq 6$  мес. подряд непосредственно перед включением в исследование (эквивалентно дозе преднизолона 7,5–40 мг в день);
- уровень эозинофилов крови  $\geq 300$  или  $\geq 150$  кл. / мкл в случае, если пациент принимал пГКС  $\geq 6$  мес. непосредственно перед включением в исследование (эквивалентно дозе преднизолона 7,5–40 мг в сутки).

*Критерии исключения:*

- опыт терапии бенрализумабом до начала исследования;
- наличие других, помимо БА, документированных 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 ( $\geq 4$  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 КИ, за исключением следующих случаев:
  - параллельная регистрация в национальном регистре ТБА;
  - завершение любого другого КИ, в т. ч. с применением биологических препаратов в течение  $\geq 4$  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, при котором, по мнению исследователя, ограничивается способность пациента заполнять анкеты или участвовать в этом исследовании или которое может оказать влияние на интерпретацию результатов.

Решение о назначении бенрализумаба врач принимал независимо от включения больного в исследова-

ние. Препарат не предоставлялся компанией-спонсором исследования, в связи с этим использовался препарат коммерчески доступных серий. Пациенты, подходящие под критерии включения, в соответствии с инструкцией по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации, получали 3 подкожных инъекции бенрализумаба в дозе 30 мг, начиная с визита инициации (0-я неделя) каждые 4 нед., а затем – каждые 8 нед.

На каждом визите врачом собиралась информация в рамках обычных клинических процедур, необходимых при лечении эозинофильной ТБА (опрос, анамнез курения, данные истории болезни, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные методы, оценка интенсивности симптомов назального полипоза и обоняния по визуальной аналоговой шкале). В рамках КИ все показатели документировались во время визитов для анализа состояния здоровья и сбора данных в течение периода наблюдения.

Представленный промежуточный анализ проводился по завершении всеми пациентами 16 нед. терапии бенрализумабом. Дополнительные визиты на 1-й и последующих неделях осуществлялись удаленно (по телефону) с целью получения результатов для заполнения опросников – вопросника госпиталя Святого Георгия по оценке КЖ больных респираторными заболеваниями (*St. Georges Respiratory Questionnaire – SGRQ*), ACQ-6, шкалы самооценки пациентом изменения своего состояния (*Patients' Global Impression of Change – PGIC*) и шкалы самооценки тяжести заболевания (*Patients' Global Impression of Severity – PGIS*).

К 16-й неделе терапии бенрализумабом дополнительно проведен анализ достижения критериев клинической ремиссии, предложенных *A. Menzies-Gow et al.* (2022) [6].

Для гарантии соблюдения протокола сбора данных, заполнения анкет в соответствии с планом и минимизации субъективности проведено обучение персонала исследовательских центров.

Материалы собирались проспективно, без рандомизации. Оценка осуществлялась с использованием стандартных статистических пакетов. Собранная клиническая информация также использовалась для анализа безопасности применения препарата. Все нежелательные явления (НЯ) документировались.

Результаты статистического анализа представлены с использованием описательных статистических показателей (среднее и стандартное отклонение,  $m \pm SD$ ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Сравне-



Рис. 2. Схема введения бенрализумаба и осуществления визитов в исследовании

Figure 2. Schedule of benralizumab administration and study visits

ние показателей до и после лечения проведено на основе t-распределений Стьюдента при 5%-ном уровне статистической значимости ( $p \leq 0,05$ ). Для расчета изменения от исходного уровня среднего значения наименьших квадратов и соответствующего 95%-ного ДИ оценок показателей ACQ-5, PGIC и SGRQ применен подход смешанной модели дисперсионного анализа с повторными измерениями.

## Результаты

До промежуточного анализа результатов, включая визит 6 (16-я неделя от начала терапии), в исследовании приняли участие пациенты ( $n = 59$ : 16 (27,12 %) мужчин, 43 (72,88 %) женщины; средний возраст – 53,27 ± 12,54 года (95%-ный ДИ – 50,0–56,54 года)). На момент включения в исследование 91,53 % пациентов не курили (табл. 1).

Оценка показателей КЖ, связанного с состоянием дыхательной системы, по данным SGRQ составила 0–100 баллов, при этом более высокие баллы указывают на более высокое КЖ. Изменение в процессе терапии оценки по шкале SGRQ на 4 балла является показателем слабовыраженного эффекта, 8 баллов – умеренного, 12 баллов – выраженного эффекта [16].

В опроснике ACQ-5 каждому из пунктов присваивается значение от 0 (хороший контроль) до 6 (плохой контроль). Общий балл по ACQ-5 вычисляется как среднее арифметическое для 5 ответов. Результаты

< 0,75 балла оцениваются как хороший контроль; 0,75–1,5 – частичный контроль; > 1,5 – неконтролируемая БА [11].

## Оценка показателей тестов ACQ-5 и SGRQ к 8-й неделе лечения по сравнению с исходными значениями

У пациентов, включенных в исследование, средняя оценка по ACQ-5 при 1-м визите составляла 3,3 балла (95%-ный ДИ – 3,06–3,54), что говорит об исходно неконтролируемом течении БА, по SGRQ – 63,96 балла (95%-ный ДИ – 59,31–68,62). Изменение данных показателей через 8 нед. терапии (визит 5) представлено в табл. 2, 3 и рис. 3, 4.

Таким образом, за 8 нед. терапии произошло клинически значимое снижение оценки по ACQ-5 на –1,7 балла (95%-ный ДИ – 2,051 – (–1,346)), SGRQ – на –22,76 балла (95%-ный ДИ – 29,88 – (–15,63)), что свидетельствует об улучшении контроля над заболеванием и КЖ пациентов.

## Сравнительные результаты показателей тестов ACQ-5 и SGRQ к 16-й неделе лечения

Через 16 нед. от начала терапии бенрализумабом терапевтический эффект сохранялся, оценка по ACQ-5 снизилась до 1,42 балла (на 1,88 балла ниже исходного значения) (95%-ный ДИ – 1,16–1,68) (табл. 4).

**Таблица 1**  
Демографические характеристики исследуемой популяции ( $n = 59$ )

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

Параметр	Качественный показатель	Число пациентов в выборке, $n$ (%)	95%-ный ДИ
Пол:			
• мужской		16 (27,12)	17,44–39,6
• женский		43 (72,88)	60,4–82,56
Статус курения	Не курит	46 (77,97)	65,87–86,65
	Курит	5 (8,47)	3,67–18,35
	Бывший курильщик	8 (13,56)	7,03–24,54

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

**Таблица 2**  
Показатели оценки теста ACQ-5 и их относительное изменение к 8-й неделе лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями ( $n = 59$ )

**Table 2**  
ACQ-5 scores and their relative change by Week 8 of treatment with benralizumab compared to baseline ( $n = 59$ )

Порядковый номер визита	Среднее значение оценки по опроснику ACQ-5 (95%-ный ДИ)	Δ среднего (95%-ный ДИ)
1 (исходно)	3,3 (3,06–3,54)	NA
5 (8-я неделя)	1,6 (1,34–1,86)	–1,7 (–2,051 – (–1,346))

Примечание: ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) – тест по контролю над бронхиальной астмой; ДИ – доверительный интервал; Δ – изменение по отношению к предыдущему показателю; NA – неприменимо.

**Таблица 3**  
Показатели оценки теста SGRQ и их относительное изменение к 8-й неделе лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями ( $n = 59$ )

**Table 3**  
SGRQ scores and their relative change by Week 8 of treatment with benralizumab compared to baseline ( $n = 59$ )

Порядковый номер визита	Среднее значение оценки по опроснику SGRQ (95%-ный ДИ)	Δ среднего (95%-ный ДИ)
1 (исходно)	63,96 (59,31–68,62)	NA
5 (8-я неделя)	41,2 (35,71–46,7)	–22,76 (–29,88 – (–15,63))

Примечание: SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – опросник госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями; ДИ – доверительный интервал; Δ – изменение по отношению к предыдущему показателю; NA – неприменимо.

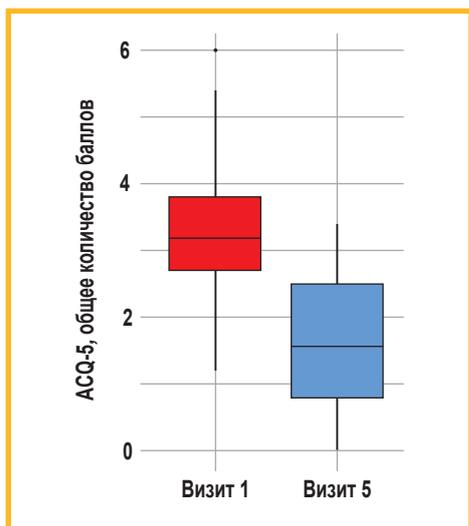


Рис. 3. Относительное изменение оценки по ACQ-5 к 8-й неделе лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями  
Примечание: ACQ-5 (*Asthma Control Questionnaire*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; показатели представлены в виде среднего, границ 95%-го доверительного интервала и разброса значений ( $n = 59$ ).  
Figure 3. Relative value of ACQ-5 score at Week 8 of benralizumab treatment compared to the baseline  
Note: The results are presented as mean, 95% confidence interval boundaries, and spread of values ( $n = 59$ ).

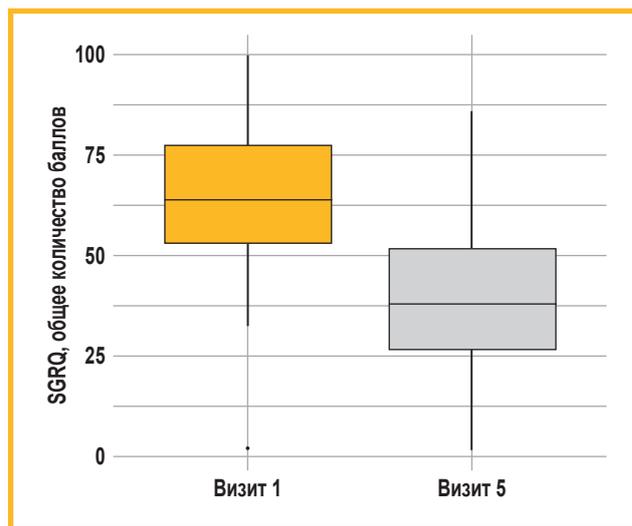


Рис. 4. Относительное изменение оценки по SGRQ к 8-й неделе лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями  
Примечание: SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) – вопросник госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями; показатели представлены в виде среднего, границ 95%-го доверительного интервала и разброса значений ( $n = 59$ ).  
Figure 4. Relative change in SGRQ score at Week 8 of benralizumab treatment compared to baseline  
Note: The results are presented as mean, 95% confidence interval boundaries, and spread of values ( $n = 59$ ).

**Таблица 4**  
**Показатели оценки теста ACQ-5 через 1, 2, 4, 8 и 16 нед. лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями ( $n = 59$ )**

**Table 4**  
**ACQ-5 scores at Weeks 1, 2, 4, 8, and 16 of treatment with benralizumab compared to baseline ( $n = 59$ )**

Порядковый номер визита	Среднее значение оценки по опроснику ACQ-5 (95%-ный ДИ)	$\Delta$ среднего (95%-ный ДИ)
1 (исходно)	3,3 (3,06–3,54)	NA
2 (1-я неделя)	2,32 (2,02–2,61)	-0,98 (-1,358 – (-0,609))
3 (2-я неделя)	2,08 (1,82–2,35)	-1,21 (-1,571 – (-0,856))
4 (4-я неделя)	1,95 (1,7–2,2)	-1,35 (-1,697 – (-1,008))
5 (8-я неделя)	1,6 (1,34–1,86)	-1,70 (-2,051 – (-1,346))
6 (16-я неделя)	1,42 (1,16–1,68)	-1,88 (-2,226 – (-1,53))

Примечание: ACQ-5 (*Asthma Control Questionnaire*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; ДИ – доверительный интервал;  $\Delta$  – изменение по отношению к предыдущему показателю; NA – неприменимо.

Существенное улучшение состояния пациентов отмечалось также по шкалам самооценки пациентом изменения своего состояния (PGIC) и самооценки тяжести заболевания (PGIS). На визите 2 (1-я неделя) средняя оценка по шкале PGIC (7-балльная шкала, по которой 1 балл – значительное улучшение, 7 баллов – значительное ухудшение) составляла 3,24 балла (95%-ный ДИ – 3,05–3,42), что соответствовало минимальному или отсутствующему улучшению, в то время как уже с 4-го визита (4-я неделя) показатель снижался до < 3 баллов, составив к 16-й неделе 2,25 балла (95%-ный ДИ – 2,1–2,4).

Аналогичным образом изменялась оценка по шкале PGIS (6-балльная шкала, согласно которой 0 баллов – отсутствие симптомов, 5 баллов – очень серьезные симптомы): исходно средняя оценка составляла 3,58 балла (95%-ный ДИ – 3,4–3,75), что соответствовало легким или умеренным симптомам, в то время как к 16-й неделе показатель снизился на 1,27 балла (95%-ный ДИ – 1–1,54) и достиг 2,31 балла (95%-ный ДИ – 2,1–2,51). Таким образом, через 16 нед. терапии оценки по указанным шкалам в большинстве случаев составляли 2–3 балла, что соответствует минимальному или значительному улучшению и легкой выраженности симптомов [17].

**Оценка достижения критериев клинической ремиссии к 16-й неделе**

Оценка клинической ремиссии проводилась по показателям, предложенным *A. Menzies-Gow et al.* (2022) [6]:

- отсутствие обострения БА за период наблюдения;
- оценка по шкале ACQ-5  $\leq 1,5$  или  $\leq 0,75$ ;
- отказ от использования пГКС;
- прирост показателя пре-ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным более чем на 100 мл.

Частота обострений и достижение показателей ремиссии оценивались по данным визитов 5 и 6 (к 8-й и 16-й неделе с начала терапии соответственно).

К 8-й неделе обострения БА отсутствовали у всех пациентов, однако к 16-й неделе зарегистрированы у 2 (3,4 %) больных. При этом к 8 и 16-й неделе терапии оценка по ACQ-5  $\leq 1,5$  балла зарегистрирована у 29 (49,15 %) и 32 (54,24 %) пациентов соответственно, оценка ACQ-5  $\leq 0,75$  балла – у 12 (20,34 %)

и 22 (37,29 %) пациентов соответственно, что свидетельствует о планомерном улучшении контроля над БА в процессе применения препарата вплоть до 16-й недели.

Факт приема пГКС в анамнезе исходно зафиксирован у 17 пациентов; 4 пациента самостоятельно завершили прием препарата до подписания согласия на участие в исследовании, сразу после подписания – 1 пациент. Продолжили прием пГКС после подписания согласия 8 пациентов, один из которых прекратил прием до визита 4 (4-я неделя). На 8-й и 16-й неделях терапии бенрализумабом 7 (11,86 %) пациентов продолжали прием пГКС, однако их суточную дозу удалось снизить.

Измерение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) проводилось от исходного уровня (визит 1) до визита 6 (16-я неделя). За этот период наблюдалось увеличение среднего значения показателя ФЖЕЛ на 0,23 л (95%-ный ДИ – 0,273–0,426) (табл. 5).

В то же время изменение пре-ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным значением на  $\geq 100$  мл зарегистрировано у 25 (42,37 %) больных (95%-ный ДИ – 30,61–55,07 %) (табл. 6).

В соответствии с полученными результатами оценки эффективности терапии в отношении достижения критериев клинической ремиссии к 8-й неделе все пациенты достигли как минимум 1 критерия. При этом всех 4 обозначенных критериев ремиссии достигли 6 (10,17 %) больных, оценка по АСQ-5 у которых составила  $\leq 0,75$  балла, и 15 (25,42 %) пациентов, оценка по АСQ-5 у которых составила  $\leq 1,5$  балла, как минимум 3 критериев достигли 30 (50,85 %) и 37 (62,71 %) пациентов, 2 критериев – 54 (91,53 %) и 55 (93,22 %) пациентов соответственно. К 16-й неделе всех 4 критериев ремиссии достигли 9 (15,25 %) больных (при оценке по АСQ-5  $\leq 0,75$ ), как минимум 3 критериев – 33 (55,93 %), 2 – 54 (91,53 %), 1 – 57 (96,61 %) пациентов.

При учете показателей АСQ-5  $\leq 1,5$  балла достигнуто всех 4 критериев ремиссии зарегистрировано в 16 (27,12 %) случаях, хотя бы 3 критериев – в 35 (59,32 %), 2 – в 55 (93,22 %), 1 – в 57 (96,61 %) случаях.

Профиль безопасности терапии бенрализумабом может быть оценен как благоприятный. В ходе исследования зарегистрированы 7 НЯ у 4 (6,78 %) пациентов (табл. 7), в т. ч. 2 серьезных. Временная

**Таблица 5**  
*Показатели форсированной жизненной емкости легких через 1, 2, 8 и 16 нед. лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями (n = 59)*

**Table 5**  
*Forced vital capacity at Weeks 1, 2, 8 and 16 of treatment with benralizumab compared to baseline (n = 59)*

Осмотр врачом (порядковый номер визита)	Среднее значение ФЖЕЛ (95%-ный ДИ)	Δ среднего (95%-ный ДИ)
1 (исходно)	2,69 (2,44–2,94)	NA
4 (4-я неделя)	2,81 (2,37–3,25)	0,05 (–0,375–0,62)
5 (8-я неделя)	2,87 (2,62–3,12)	0,18 (–0,166–0,528)
6 (16-я неделя)	2,76 (2,51–3,01)	0,23 (–0,273–0,426)

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДИ – доверительный интервал; Δ – изменение по отношению к предыдущему показателю; NA – неприменимо.

**Таблица 6**  
*Показатели преbronходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 1, 2, 4 и 16 нед. лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями (n = 59)*

**Table 6**  
*Pre-bronchodilation forced expiratory volume in 1 second at Weeks 1, 2, 4 and 16 treatment with benralizumab compared to baseline (n = 59)*

Осмотр врачом (порядковый номер визита)	Среднее значение пре-ОФВ <sub>1</sub> (95%-ный ДИ)	Δ среднего (95%-ный ДИ)
1 (исходно)	1,81 (1,61–2,0)	NA
4 (4-я неделя)	2,03 (1,65–2,41)	0,08 (–0,204–0,641)
5 (8-я неделя)	2,1 (1,89–2,31)	0,31 (0,006–0,574)
6 (16-я неделя)	2,02 (1,82–2,22)	0,31 (–0,068–0,488)

Примечание: пре-ОФВ<sub>1</sub> – преbronходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДИ – доверительный интервал; Δ – изменение по отношению к предыдущему показателю; NA – неприменимо.

**Таблица 7**  
*Характеристика нежелательных явлений в ходе исследования*

**Table 7**  
*Characteristics of adverse events during the study*

НЯ	Заболевание / синдром	Число пациентов с НЯ	Количество НЯ	% от общего числа НЯ
Инфекции и инвазии	Всего	2	3	42,86
	Пневмония	1	1	14,29
	Коронавирусная инфекция COVID-19	1	1	14,29
	Вирусная инфекция дыхательных путей	1	1	14,29
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Всего	1	2	28,57
	Бронхоспазм	1	1	14,29
	Асфиксия	1	1	14,29

Начало. Окончание табл. 7 см. на стр. 382

Окончание табл. 7. Начало см. на стр. 381

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Всего	1	1	14,29
	Миалгия	1	1	14,29
Общие нарушения и реакции в месте введения	Всего	1	1	14,29
	Астения	1	1	14,29

Примечание: НЯ – нежелательное явление.

отмена терапии в связи с возникновением НЯ потребовалась только в 1 случае. Все НЯ были единичными и полностью разрешились. Ни одно из них не привело к значимым осложнениям и не вызвало исключения из КИ, кроме заболевания COVID-19, в результате которого 1 пациент выбыл из наблюдения.

## Обсуждение

Проведен промежуточный анализ (16 нед. терапии) результатов исследования эффективности и безопасности бенрализумаба при лечении эозинофильной ТБА в условиях реальной клинической практики. Подтверждено, что при приеме бенрализумаба клинически и статистически значимо снижается частота обострений БА: обострений не наблюдалось более чем у 80 % пациентов, к 16-й неделе исследования у большинства пациентов наблюдалось достижение как минимум 2 критериев клинической ремиссии, сопровождавшейся снижением средней дозы или полной отменой пГКС.

Заметное улучшение состояния больных также наблюдалось при оценке динамики результатов ACQ-5 и SGRQ. Более того, при применении бенрализумаба значительно улучшилась функция легких. Однако наблюдались единичные случаи отсутствия ответа на лечение бенрализумабом, что, по-видимому, было обусловлено исходными клиническими характеристиками.

Статистически значимый ответ на терапию по показателям ACQ-5 достигнут уже ко 2-му визиту (1-я неделя). Исходно неконтролируемый характер БА отмечен у 58 пациентов, частично контролируемый – у 1. На 8-й неделе лечения (визит 5) у 12 пациентов отмечался хороший контроль над заболеванием ( $\leq 0,75$  балла по ACQ-5), у 17 – частичный ( $> 0,75$ , но  $< 1,5$  балла), у 30 – неконтролируемое течение ( $\geq 1,5$  балла). К 16-й неделе терапии (визит 6) ни одного из 4 критериев ремиссии не достигли только 2 (3,39 %) пациента, в то время как достижение всех критериев отмечено в 9 (15,25 %) (ACQ-5  $\leq 0,75$ ) и 16 (27,12 %) случаях (ACQ-5  $\leq 1,5$ ).

Средняя оценка результатов теста SGRQ к 8-й неделе лечения бенрализумабом снизилась более чем на 20 баллов по сравнению с исходным значением, что коррелировало с увеличением пре-ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ до 2,02 и 2,76 л соответственно и сопровождалось улучшением субъективных оценок своего состояния пациентами по шкалам PGIC и PGIS к 16-й неделе лечения.

Отсутствие какого-либо клинического ухудшения у пациентов, полностью отказавшихся от пГКС, позволяет предполагать, что в подобных случаях возможно

дополнительно уменьшить применение и ингаляционных ГКС без потери контроля над БА. У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, исходно отмечены потребность в ежедневном приеме пГКС или  $\geq 3$  обострений в течение 1 года до начала лечения, поэтому существует уверенность, что наблюдавшееся клиническое улучшение отражает эффективность бенрализумаба и не является результатом оптимизации фоновой терапии. Однако требуется объективное подтверждение в последующих исследованиях.

Число отмеченных НЯ было небольшим и большинство из них (астения, миалгия в области введения, вирусные инфекции), вероятно, не связаны с фармакодинамическими эффектами лекарственного средства.

Достижение показателей клинической ремиссии к 16-й неделе согласуется с опубликованными ранее данными КИ бенрализумаба.

*J.E.Kavanagh et al.* (2021) показано клинически и статистически значимое улучшение показателей ACQ-6 и функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ и пре-ОФВ<sub>1</sub>), у некоторых пациентов также наблюдался значимый и быстрый ответ на терапию бенрализумабом, выраженность эффекта которого со временем повышалась [18], что согласуется с данными о наступлении значимого эффекта на 16-й неделе терапии, полученными в ходе промежуточного анализа результатов.

*A.Padilla-Galo et al.* (2020) отмечено снижение количества посещений отделения неотложной помощи уже через 3 мес. после начала терапии бенрализумабом по сравнению с исходным уровнем. Также выявлено уменьшение числа циклов приема пГКС, доли пациентов, принимающих ГКС, и снижение средней суточной дозы пГКС или иГКС. Наконец, средние значения показателей функции легких улучшились как через 3 мес. по сравнению с исходным уровнем, так и через 6 мес. при дальнейшем наблюдении. Зарегистрированные в исследовании НЯ были легкими и не приводили к прекращению лечения [19].

По данным ретроспективного исследования *D.J.Jackson et al.* (2022) ( $n = 208$ , в т. ч. 90 (43,3 %) пациентов с предшествующим опытом применения альтернативных биологических препаратов для лечения эозинофильной БА), продемонстрировано, что через 48 нед. терапии бенрализумабом частота обострений снижалась на 81 %, причем у 48 % пациентов, у которых ранее наблюдались обострения, за этот период не возникло ни одного обострения. В целом у 67 % пациентов, нуждавшихся в базовой поддерживающей терапии пГКС, суточная доза снизилась более чем на 50 %, а значимый ответ на терапию наблюдался уже через 4 нед. Улучшение наблюдалось независимо от предыдущего опыта применения биологического

препарата, атопического статуса или других исходных характеристик [20].

Подобные полученным в представленном промежуточном анализе данные по эффективности и безопасности бенрализумаба также продемонстрированы по результатам отечественных наблюдений [11, 21, 22].

Таким образом, по результатам промежуточного анализа результатов терапии бенрализумабом в течение 16 нед. в условиях реальной клинической практики в России показана эффективность препарата в отношении показателей функции внешнего дыхания, пре-ОФВ<sub>1</sub>, оценки по SGRQ, начиная с 8-й до 16-й недели лечения. Ответ на терапию по ACQ-5 был достаточно высоким, начиная уже со 2-й недели применения, что соответствует литературным данным и опыту практического клинического применения [22].

## Заключение

При использовании бенрализумаба в терапии пациентов с эозинофильным фенотипом ТБА быстро достигается контроль над БА и улучшение КЖ, связанного с дыханием, оцененное по SGRQ, отмечается также повышение показателей ФЖЕЛ и пре-ОФВ<sub>1</sub>. Также к 16-й неделе терапии бенрализумабом установлено сокращение числа обострений и снижение потребности в использовании пГКС. Эффект от терапии проявлялся уже через 4 нед. после начала применения препарата. К 16-й неделе терапии достижение ремиссии по всем 4 критериям отмечено у 9 (15,25 %) пациентов, оценка по ACQ-5 у которых составила  $\leq 0,75$  балла, и 16 (27,12 %) больных, оценка по ACQ-5 у которых составила  $\leq 1,5$  балла. Ни одного критерия ремиссии не достигнуто только у 2 (3,39 %) пациентов.

Отмечен также благоприятный профиль безопасности бенрализумаба: в ходе исследования зарегистрированы 7 НЯ, полностью разрешившихся за время наблюдения. Полной отмены терапии не потребовалось ни при одном из зарегистрированных НЯ.

## Литература

- Global Initiative for Asthma. 2022 GINA main report. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> [Accessed: April 10, 2023].
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Price D., Wilson A.M., Chisholm A. et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J. Asthma Allergy.* 2016; 9: 1–12. DOI: 10.2147/JAA.S97973.
- 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.
- 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.
- Menzies-Gow A., Hoyte F.L., Price D.B. et al. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab. *Adv. Ther.* 2022; 39 (5): 2065–2084. DOI: 10.1007/s12325-022-02098-1.
- Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W. et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (3): 757–765. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.006.
- Сергеев Д.Ф. Таргетная терапия бронхиальной астмы: удар точно в цель. *Практическая пульмонология.* 2022; (2): 11–15. DOI: 10.24412/2409-6636-2022-12938.
- 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.
- Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология.* 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244.
- Титова О.Н., Кузубова Н.А., Склярова Д.Б., Петрова М.А. Эффективность бенрализумаба при лечении эозинофильного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики. *Пульмонология.* 2021; 31 (5): 628–634. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-628-634.
- 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.
- 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.
- Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
- 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.
- Byrom B., Breedon P., Tulkki-Wilke R., Platko J. Meaningful change: Defining the interpretability of changes in endpoints derived from interactive and mHealth technologies in healthcare and clinical research. *J. Rehabil. Assist. Technol. Eng.* 2020; 7: 2055668319892778. DOI: 10.1177/2055668319892778.
- Kavanagh J.E., Hearn A.P., Dhariwal J. et al. Real-world effectiveness of Benralizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest.* 2021; 159 (2): 496–506. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.2083.
- Padilla-Galo A., Levy-Abitbol R., Oliveira C. et al. Real-life experience with benralizumab during 6 months. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 184. DOI: 10.1186/s12890-020-01220-9.
- 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.
- Середа В.П., Свиридо Д.А., Комаров М.В. и др. Опыт применения бенрализумаба в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в клинической практике пульмонологов г. Санкт-Петербурга. *Пульмонология.* 2022; 32 (5): 670–677. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-670-677.
- Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Курбачева О.М. и др. Новая форма доставки препарата бенрализумаб (автоминжектор в виде шприц-ручки) в клинической практике врача при терапии эозинофильной тяжелой бронхиальной астмы: заключение Совета экспертов. *Пульмонология.* 2021; 31 (6): 776–781. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-776-781.

Поступила: 25.04.23  
Принята к печати: 21.05.23

## References

- Global Initiative for Asthma. 2022 GINA main report. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> [Accessed: April 10, 2023].
- Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Price D., Wilson A.M., Chisholm A. et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J. Asthma Allergy.* 2016; 9: 1–12. DOI: 10.2147/JAA.S97973.
- 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.
- 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.
- Menzies-Gow A., Hoyte F.L., Price D.B. et al. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab. *Adv. Ther.* 2022; 39 (5): 2065–2084. DOI: 10.1007/s12325-022-02098-1.
- Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W. et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (3): 757–765. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.006.
- Sergeenko D.F. [Targeted therapy for asthma: precision strike]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2022; (2): 11–15. DOI: 10.24412/2409-6636-2022-12938 (in Russian).
- 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).
- Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N. et al. [Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244 (in Russian).
- Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B., Petrova M.A. [The effectiveness of benralizumab in the treatment of the eosinophilic phenotype of severe asthma in real clinical practice]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (5): 628–634. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-628-634 (in Russian).
- 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.
- 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.
- 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  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
- 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.
- Byrom B., Breedon P., Tulkki-Wilke R., Platko J. Meaningful change: Defining the interpretability of changes in endpoints derived from interactive and mHealth technologies in healthcare and clinical research. *J. Rehabil. Assist. Technol. Eng.* 2020; 7: 2055668319892778. DOI: 10.1177/2055668319892778.
- Kavanagh J.E., Hearn A.P., Dhariwal J. et al. Real-world effectiveness of Benralizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest.* 2021; 159 (2): 496–506. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.2083.
- Padilla-Galo A., Levy-Abitbol R., Oliveira C. et al. Real-life experience with benralizumab during 6 months. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 184. DOI: 10.1186/s12890-020-01220-9.
- 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.
- Sereda V.P., Svirido D.A., Komarov M.V. et al. [Experience of using benralizumab in the treatment of patients with severe asthma in the clinical practice of pulmonologists in Saint-Petersburg]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (5): 670–677. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-670-677 (in Russian).
- Avdeev S.N., Emelyanov A.V., Kurbacheva O.M. et al. [A new delivery device for benralizumab (autoinjector, pen-injector device) in the clinical practice of treating severe eosinophilic asthma: Conclusion of the Expert Council]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (6): 776–781. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-776-781 (in Russian).

Received: April 25, 2023

Accepted for publication: May 21, 2023

### 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](mailto: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 Allergology 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 Allergology 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](mailto: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: [igign@mail.ru](mailto:igign@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: [igign@mail.ru](mailto:igign@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

**Кабанова Татьяна Григорьевна** – к. м. н., заведующая многопрофильным дневным стационаром Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (903) 273-18-88; e-mail: [kabanova75@yandex.ru](mailto: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.Vladimirsky”; 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”; тел.: (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: liliko.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; тел.: (917) 414-22-96; e-mail: liliko.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; тел.: (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, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», 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, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Head of Pulmonology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”; Chief Pulmonologist of the Novosibirsk region; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

**Кузубова Наталия Анатольевна** — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государ-

ственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-06; 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; тел.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

**Лешенко 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 фтизиопульмонологии — 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; 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; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

**Мухина Ольга Алексеевна** — врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-45-65; e-mail: mukhina.a.o@gmail.com (SPIN: 7721-1941; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-4991>)

**Olga A. Mukhina**, Allergist-Immunologist, Consultative and Diagnostic Department, 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; тел.: (499) 196-45-65; e-mail: mukhina.a.o@gmail.com (SPIN: 7721-1941; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-4991>)

**Шульженко 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.Ochopovskiy”; тел.: (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., Лешенко 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  
**Мухина О.А.** — сбор, обработка, статистическая 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  
**Mukhina O.A.** — collection and processing, statistical 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.