

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И. И. МЕЧНИКОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Сергеева Галина Раисовна

**Клинические аспекты и современные подходы к лечению
тяжелой бронхиальной астмы**

3.1.29. Пульмонология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Емельянов Александр Викторович

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ, КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ И МЕТОДАХ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	26
1.1. Частота встречаемости тяжелой бронхиальной астмы в мире и России по данным исследований	26
1.2. Определение тяжелой бронхиальной астмы	26
1.3. Патофизиологические изменения дыхательной системы у больных тяжелой бронхиальной астмой.....	30
1.3.1. Роль Т2-воспаления в развитии и течении тяжелой бронхиальной астмы ...	34
1.3.2. Роль биологических маркеров воспаления дыхательных путей в диагностике, мониторинговании и прогнозировании течения тяжелой бронхиальной астмы	39
1.3.2.1. Биомаркеры дыхательных путей (биопсия бронха, бронхоальвеолярный лаваж, индуцированная мокрота)	40
1.3.2.2. Биомаркеры выдыхаемого воздуха	41
1.3.2.3. Биомаркеры крови.....	42
1.4. Факторы риска формирования тяжелой бронхиальной астмы.....	49
1.5. Характеристика больных тяжелой бронхиальной астмой	50
1.6. Фенотипы тяжелой бронхиальной астмы	51
1.6.1. Стабильность фенотипов тяжелой бронхиальной астмы	63
1.7. Проблемы коморбидности у больных тяжелой бронхиальной астмой	65
1.8. Современная терапия тяжелой бронхиальной астмы.....	67
1.8.1. Иммунобиологическая терапия в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой	69
1.8.2. Оценка ответа на лечение у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой	85
1.8.3. Новые цели лечения у больных тяжелой бронхиальной астмой	86

1.9. Тяжелая бронхиальная астма и новая коронавирусная инфекция SARS-Cov-2 (COVID-19)	89
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	93
2.1. Дизайн исследования	93
2.2. Клиническая характеристика обследованных пациентов	94
2.3. Методы исследования	99
2.3.1. Общеклиническое исследование	99
2.3.2. Аллергологическое обследование	100
2.3.3. Оценка контроля бронхиальной астмы	101
2.3.4. Оценка качества жизни больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких	101
2.3.5. Оценка впечатления о проводимом лечении пациентом и врачом	102
2.3.6. Функциональные методы исследования	102
2.3.7. Определение уровня оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) и назального оксида азота (NO)	103
2.3.8. Метод определения эозинофилов, нейтрофилов и отношения нейтрофилы/лимфоциты периферической крови	104
2.3.9. Метод определения С-реактивного белка	105
2.3.10. Метод определения кортизола сыворотки крови	105
2.3.11. Компьютерная томография органов грудной клетки и придаточных пазух носа	105
2.3.12. Оценка ответа на лечение у больных тяжелой бронхиальной астмой с помощью клинически значимой разницы по основным исходам	105
2.3.13. Методы лечения	106
2.3.14. Методы статистической обработки материалов исследования	109
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ЕЕ ФЕНОТИПОВ	111
3.1. Клиническая характеристика больных тяжелой бронхиальной астмой	111
3.2. Функциональная характеристика больных тяжелой бронхиальной астмой ..	122

3.2.1. Динамика показателей спирометрии у больных тяжелой бронхиальной астмой в ходе 5-летнего наблюдения.....	125
3.3. Тяжелая бронхиальная астма и курение	131
3.4. Тяжелая бронхиальная астма у молодых и пожилых пациентов	134
3.5. Фенотипы тяжелой бронхиальной астмы	136
3.5.1. Частота различных фенотипов тяжелой бронхиальной астмы	136
3.5.2. Атопическая тяжелая бронхиальная астма и виды сенсibilизации.....	138
3.5.3. Тяжелая бронхиальная астма с ранним и поздним дебютом	138
3.5.4. Тяжелая бронхиальная астма с фиксированной обструкцией дыхательных путей и сочетание тяжелой бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких	141
3.6. Стабильность фенотипов тяжелой бронхиальной астмы	151
3.6.1. Аллергическая (атопическая) тяжелая бронхиальная астма	151
3.6.2. Аспириновая тяжелая бронхиальная астма.....	156
3.6.3. Фенотип бронхиальной астмы с фиксированной обструкцией и сочетания тяжелой бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких ..	156
3.6.4. Тяжелая бронхиальная астма с частыми (2 и более в год) обострениями...	162
3.6.5. Гормонозависимая тяжелая бронхиальная астма (ГЗТБА)	162
ГЛАВА 4. БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	167
4.1. Маркеры T2-воспаления и системного воспаления у больных тяжелой бронхиальной астмой (поперечное исследование).....	167
4.1.1. Биомаркеры T2-воспаления у больных тяжелой бронхиальной астмой, не получавших биологической терапии	170
4.1.2. Маркеры T2-воспаления у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и курение	176
4.1.3. Маркеры T2-воспаления у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких	178
4.1.4. Маркеры T2-воспаления у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и полипозом носа.....	178

4.2. Динамика биомаркеров T2-воспаления у больных нетяжелой бронхиальной астмой и тяжелой бронхиальной астмой в течение года лечения (проспективное наблюдение).....	180
4.3. Вариабельность и стабильность биомаркеров T2-воспаления у больных тяжелой бронхиальной астмой в течение 5 лет (ретроспективное наблюдение)..	184
4.4. Динамика маркеров T2-воспаления в ходе лечения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой разными препаратами биологической терапии в течение одного года.....	187
4.5. Динамика маркеров T2-воспаления в ходе 5-летнего проспективного наблюдения при лечении больных тяжелой бронхиальной астмой стандартной терапией и с использованием препаратов биологической терапии.....	190
4.6. Стабильность маркеров T2-воспаления после прекращения лечения больных тяжелой бронхиальной астмой препаратами генно-инженерной биологической терапии.....	193
4.6.1. Стабильность количества эозинофилов периферической крови	193
4.6.2. Стабильность уровня оксида азота выдыхаемого воздуха	197
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ПОМОЩЬЮ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ И С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТОВ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ.....	202
5.1. Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших и не получавших биологическую терапию.....	202
5.2. Частота обострений и функция легких у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой при лечении препаратами моноклональных антител в течение одного года	203
5.3. Результаты лечения больных тяжелой бронхиальной астмой в течение 5 лет (проспективное наблюдение)	204
5.3.1. Возможность достижения клинической и полной ремиссии заболевания у больных тяжелой бронхиальной астмой.....	215

5.4. Эффективность лечения больных тяжелой бронхиальной астмой в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких препаратами моноклональных антител	216
5.5. Клинические примеры пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших генно-инженерную биологическую терапию.....	219
5.5.1. Терапия дупилумабом.....	219
5.5.2. Последовательная терапия меполизумабом и бенрализумабом	226
5.5.3. Последовательная терапия омализумабом и дупилумабом.....	233
ГЛАВА 6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	241
6.1. Модели в общей группе больных тяжелой бронхиальной астмой, независимо от применяемого метода лечения	241
6.1.1. Модель 1.1. в общей группе больных тяжелой бронхиальной астмой с использованием базовых характеристик	244
6.1.2. Модель 1.2. в общей группе больных тяжелой бронхиальной астмой с использованием базовых характеристик и показателей через 3 месяца лечения.....	246
6.2. Модели в группе больных тяжелой бронхиальной астмой, у которых применялась генно-инженерная биологическая терапия.....	249
6.2.1. Модель 2.1. в группе больных тяжелой бронхиальной астмой, получавших биологическую терапию, с использованием базовых характеристик	249
6.2.2. Модель 2.2. в группе больных тяжелой бронхиальной астмой, получавших биологическую терапию, с использованием базовых характеристик и показателей через 3 месяца лечения	253
6.3. Модели в группе пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших только стандартную терапию	256
6.3.1. Модель 3.1. в группе стандартной терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с использованием базовых характеристик	256

6.3.2. Модель 3.2. в группе стандартной терапии больных с тяжелой бронхиальной астмой с использованием базовых характеристик и показателей через 3 месяца лечения	260
ГЛАВА 7. ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И COVID-19	263
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	269
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	316
ВЫВОДЫ	320
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	322
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	323
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	325
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	328
ПРИЛОЖЕНИЕ А	368
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	369
ПРИЛОЖЕНИЕ В	371

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое гетерогенное заболевание, встречающееся в любом возрасте и в любой этнической группе. Частота его составляет от 1 до 21% населения в разных странах мира; в целом, астмой болеют около 360 млн человек. В большинстве случаев БА характеризуется обратимыми нарушениями бронхиальной проходимости и хорошим ответом на проводимую терапию [19, 201]. У 5-10% пациентов астма исходно или с течением времени приобретает тяжелое течение, которое требует использования высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с длительнодействующими β_2 -адреномиметиками (ДДБА) и холинолитиками (ДДХЛ), у части больных возникает потребность в регулярном применении системных ГКС (СГКС) [201]. Тем не менее, у значительной доли этих пациентов, несмотря на проводимое лечение, продолжают развиваться тяжелые обострения, происходит ускоренное снижение функции легких, существенно страдает КЖ и возрастает риск смерти [229, 256]. Эти больные представляют собой существенное бремя для здравоохранения ввиду незапланированных визитов к врачам первичного звена, частых обращений за неотложной помощью, экстренных госпитализаций, пропусков работы и учебы и их потребности в большом количестве разнообразных лекарственных препаратов [237]. Пациенты с ТБА в 15 раз чаще обращаются за неотложной помощью и в 20 раз чаще госпитализируются, чем больные с астмой легкой или средней степени тяжести [320]. Стоимость лечения больных ТБА составляет не менее 50% общих затрат на терапию астмы. В структуре затрат на персистирующую астму прямые расходы, означающие стоимость фармакологического лечения, занимают 37,5%, а оставшиеся 62,5% - это непрямые расходы, включающие пропущенные рабочие дни и дни с ограничением активности, при этом стоимость коренным образом увеличивается при отсутствии

контроля симптомов болезни [352]. По зарубежным данным, стоимость лечения ТБА (11703 евро) превышает таковую БА легкого течения (964 Евро) [298].

В последние годы в лечении тяжелой БА (ТБА), контроля которой не удается достичь при назначении высоких доз ИГКС, используются иммунобиологические препараты. Для их назначения важно выделение фенотипов и эндотипов заболевания, частота которых в популяции российских пациентов изучена пока недостаточно. Мало известно о стабильности фенотипов ТБА, особенностях ее течения в период пандемии COVID-19, а также эффективности и безопасности длительного применения иммунобиологических препаратов в реальной клинической практике. Решение этих вопросов позволит персонализировать подходы к ведению пациентов с ТБА и оптимизировать затраты на лечение этого серьезного заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Изучением ТБА и подходов к ведению таких больных занимается большое количество исследователей во многих странах мира (международные программы TENOR, SARP, U-BIOPRED и др.), однако результаты исследований могут значительно различаться в зависимости от дизайна, диагностических критериев и региональных особенностей. Данных о фенотипах, эндотипах и течении ТБА среди российских пациентов сравнительно немного.

В национальном многоцентровом исследовании ТБА «НАБАТ», выполненном в 2004 году в 7 городах России, было получено, что исходно ни у одного из включенных 515 пациентов астма не был достигнут контроль БА и только четверть больных применяли комбинированную терапию ИГКС и ДДБА [4]. На фоне лечения этими препаратами до 20% пациентов не смогли достичь контроля. Следует отметить ограничения данной работы: не были включены больные старше 60 лет, с фенотипом фиксированной бронхиальной обструкции и сопутствующими заболеваниями, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). Трактовку результатов несколько затрудняет отсутствие указаний

на выявленные фенотипы астмы, возраста манифестации симптомов и статуса курения. Согласно результатам российского многоцентрового ретроспективного открытого исследования НИКА (2011 год), при опросе больных БА и врачей в условиях амбулаторного звена было установлено, что неконтролируемое течение болезни отмечалось у 65% пациентов с ТБА [1]. Среди принимавших участие в одномоментном кросс-секционном наблюдательном исследовании больных, проведенном в 2018 году в 124 центрах оказания первичной медицинской помощи 22 городов Российской Федерации, отсутствие контроля астмы, несмотря на проводимую терапию ИГКС/ДБА, продемонстрировали 50,5% пациентов на 4 ступени терапии по GINA и 81,5% больных на 5 ступени [3]. В 2015 году в Санкт-Петербурге контроль отсутствовал у 82% больных тяжелой астмой, направляемых на консультацию к врачу-пульмонологу. Согласно опубликованным в 2022 году данным общероссийского регистра пациентов с ТБА (n=4376), неконтролируемое течение болезни отмечено у 83,3% пациентов и у 53% больных отмечалось одно и более обострений БА за год. Среди пациентов с ТБА 69% имели аллергический фенотип и 8% являлись гормонозависимыми; только 10,6% всех пациентов получали биологическую терапию [6]. Следует отметить, что в данной работе были отражены не все фенотипы ТБА, данные об уровне оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) имелись менее чем у 2% больных. У части пациентов количество ЭОЗ крови и функция легких оценивались уже на фоне проводимой биологической терапии; выявлена достаточно низкая частота активного курения (около 9%) и сопутствующей ХОБЛ (примерно 8,5%), а также низкая встречаемость аллергического ринита (АР) (23%). Соответственно, сохраняется необходимость в детальной характеристике разных фенотипов ТБА, включая и профиль биомаркеров на фоне стандартной терапии, терапии с применением СГКС и генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) в России.

С появлением биологической терапии возможность помощи пациентам существенно расширилась, накапливается опыт, полученный не только в рандомизированных клинических исследованиях (КИ), но также и в повседневной врачебной практике. По-прежнему остается много нерешенных проблем,

касающихся подбора препаратов, сроков оценки эффективности лечения и его оптимальной длительности, возможности переключения с одного препарата на другой, лечения комбинацией препаратов и других. Не вполне ясным остается вопрос о болезнью-модифицирующем влиянии современной терапии, о стабильности фенотипов тяжелой астмы в ходе длительного лечения и наблюдения, об эффективности лечения при сочетании с другими Т2-заболеваниями. Эти вопросы представляются недостаточно проработанными, особенно с учетом региональных особенностей повседневной медицинской практики. Действующие национальные клинические рекомендации по БА не предусматривают динамического наблюдения и контроля уровня биомаркеров у пациентов с тяжелой астмой, прекратившими в силу разных причин использование биологической терапии [19]. В последние годы появляются работы, свидетельствующие о постепенном повышении уровня маркеров, ухудшении контроля и возобновлении тяжелых обострений после отмены ГИБТ у части пациентов [161].

Особые требования предъявляются к системе здравоохранения в период пандемии COVID-19 и пациенты с ТБА оказывались в сложном положении ввиду относительной недоступности плановых исследований и госпитализаций. Представленные в литературе данные о взаимном влиянии новой коронавирусной инфекции и тяжелой астмы неоднозначны. Актуальной является оценка риска и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции у больных тяжелой астмой, в том числе получающих биологическую терапию, а также выработка тактики относительно продолжения или прерывания данного вида терапии.

Цель и задачи исследования

Целью диссертационной работы является изучение клинических характеристик и механизмов развития тяжелой бронхиальной астмы для совершенствования ее лечения.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту и особенности различных фенотипов ТБА по сравнению с БА легкого и средней тяжести течения.
2. Изучить стабильность фенотипов ТБА в процессе длительного наблюдения.
3. Оценить частоту эндотипов ТБА на основании исследования маркеров Т2-воспаления дыхательных путей (эозинофилы периферической крови, оксид азота выдыхаемого воздуха, наличие сенсibilизации к ингаляционным аллергенам).
4. Изучить уровень различных маркеров Т2-воспаления дыхательных путей при различных фенотипах и их динамику в процессе лечения пациентов с ТБА ингаляционными глюкокортикоидами/ длительно действующими β 2-адреномimetиками/ холинолитиками и иммунобиологическими препаратами, а также после отмены последних.
5. Оценить влияние биологической терапии (анти-IgE, анти-ИЛ-5/ИЛ5R, анти-ИЛ-4/-13) на клинико-функциональное состояние больных ТБА в ходе длительного проспективного наблюдения.
6. Выявить предикторы ответа на иммунобиологические препараты у пациентов с ТБА.
7. Оценить особенности течения ТБА в период пандемии COVID-19 при назначении различной терапии.

Научная новизна

Впервые определена частота разных фенотипов ТБА и их стабильность по данным долгосрочного наблюдения. Впервые показаны особенности астмы с фиксированной бронхиальной обструкцией, выявлены его отличия от сочетания БА и ХОБЛ, а также факторы риска развития этого фенотипа.

Впервые показано, что у большинства пациентов с ТБА встречается Т2-эндотип болезни. Впервые дана комплексная характеристика маркеров Т2-воспаления при различной тяжести течения и фенотипах БА.

Впервые в 5-летнем исследовании показана стабильность и вариабельность маркеров Т2-воспаления, а также их изменения при проведении стандартной и иммунобиологической терапии.

Впервые установлено, что повышение уровня маркеров Т2-воспаления после отмены биологических препаратов предшествует ухудшению течения тяжелой астмы.

Впервые определены предикторы ответа на биологическую терапию пациентов с ТБА и показана возможность оценки ее эффективности через 3 месяца в условиях повседневной клинической практики.

Впервые показано, что назначение иммунобиологических препаратов не повышает риск развития новой коронавирусной инфекции и снижает тяжесть ее течения у пациентов с ТБА.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование позволило оценить частоту и особенности фенотипов ТБА у взрослых пациентов в условиях повседневной клинической практики. При тяжелом течении БА наиболее часто встречался аллергический фенотип, астма с фиксированной бронхиальной обструкцией (ФО), ожирением, гормонозависимая и аспириновая БА, а также сочетание астмы с ХОБЛ. У большинства пациентов наблюдалось сочетание нескольких фенотипов заболевания.

Показано, что наиболее стабильными фенотипами ТБА являлись аспириновый и сочетания с ХОБЛ, менее стабильными были фенотип с ФО и атопический и в значительной степени подвергался обратному развитию фенотип гормонозависимой ТБА.

Изучены биомаркеры Т2-воспаления у больных ТБА и показано, что у подавляющего числа (94%) больных ТБА выявляется Т2-эндотип заболевания, что, при неэффективности стандартной терапии, обосновывает назначение им

иммунобиологических препаратов против IgE и основных цитокинов T2-воспаления (анти-ИЛ5/ИЛ5R, анти-ИЛ4/13).

Показано, что при отборе пациентов с ТБА для лечения иммунобиологическими препаратами однократной оценки маркеров T2-воспаления недостаточно. При выявлении их исходно низких уровней требуются повторные измерения. При использовании дополнительной иммунобиологической терапии у пациентов с ТБА снижение маркеров (ЭОЗ, FeNO) происходило быстрее и было значительно более выраженным, чем на фоне стандартной терапии. Установлено, что повышение уровней маркеров T2-воспаления при отмене биологической терапии предшествует потере контроля и развитию обострений тяжелой БА.

Выявлено, что при назначении иммунобиологических препаратов в течение одного года частота обострений у пациентов с ТБА уменьшилась на 50%, несмотря на снижение дозы ингаляционных и системных ГКС, значимо снизилась доля пациентов с гормонозависимой астмой, улучшились показатели функции легких. В течение 5-летнего проспективного наблюдения за пациентами с ТБА, получавшими только стандартную, а также традиционную и биологическую терапию было показано, что высокосignимые различия по частоте обострений, качеству жизни отмечаются уже через 1 год и сохраняются в динамике через 5 лет, клинически значимое улучшение функции легких выявлено через 2 года. Через 5 лет существенное снижение суточной дозы СГКС (на $\geq 50\%$) было достигнуто у 58% получавших только стандартную терапию больных и у 80% пациентов, у которых дополнительно использовалась иммунобиологическая терапия. Показано, что иммунобиологическая терапия эффективна при сочетании ТБА и ХОБЛ. Однако доля больных с достигнутой клинически значимой разницей по снижению частоты обострений при наличии ХОБЛ была меньше, чем при изолированной БА.

Выявлено, что доля достигающих новых целей лечения БА (клинической или полной ремиссии астмы) пациентов была выше среди получавших дополнительную биологическую терапию относительно применявших только

стандартную терапию. Более выраженные отличия отмечались после третьего года лечения.

В проспективном 5-летнем наблюдении показано, что положительное влияние иммунобиологической терапии на течение тяжелой БА является стойким и не сопровождается развитием тяжелых нежелательных явлений. Местные реакции (отек, гиперемия, зуд в месте инъекции) отмечены у 14% пациентов.

Установлено, что наиболее важным предиктором эффективности биологической терапии является частота обострений тяжелой БА в течение предшествующего года. Повышают точность прогнозирования успеха долгосрочной терапии положительная динамика функции легких, биомаркеров Т2-воспаления и снижение суточной потребности в короткодействующих β_2 -агонистах через 3 месяца после начала лечения.

Показано, что во время эпидемии COVID-19 пациентам с тяжелой астмой необходимо продолжать лечение ИГКС и иммунобиологическими препаратами для предупреждения потери контроля и развития обострений ТБА.

Внедрение новых подходов к диагностике, фенотипированию и эндотипированию тяжелой бронхиальной астмы, определение предикторов ответа на разные варианты лечения, включая генно-инженерную биологическую терапию, своевременная оценка инициированной терапии и решение вопросов о ее продлении или прекращении позволит улучшить клинические исходы у пациентов и будет способствовать снижению социально-экономического бремени тяжелой астмы для населения Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено с использованием совокупности клинических, диагностических и статистических методов. Предметом исследования являлись клиничко-функциональные и лабораторные показатели респондентов в возрасте от 18 до 90 лет, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

Исследование функции легких выполняли методом спирометрии с оценкой обратимости обструкции (спирограф 2120 Vitalograph). Оценка чувствительности к основным ингаляционным аллергенам осуществлялась с помощью кожных проб и/или уровней специфических IgE в сыворотке крови. Содержание эозинофилов в периферической крови определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) измерялся на хемилюминисцентном газоанализаторе (Logan 4100, Великобритания). Уровень общего IgE сыворотки крови определялся методом иммунофлюоресцентного анализа. Контроль астмы и качество жизни пациентов оценивались при помощи русскоязычных версий теста ACQ-5 и респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия. Все больные тяжелой астмой получали стандартную терапию (ИГКС/ДДБА±ДДХЛ±монтелукаст±СГКС); у части пациентов применялось дополнительное лечение иммунобиологическими препаратами (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб и дупилумаб).

Оценка основных клинических исходов (частоты обострений, контроля астмы и качества жизни пациентов, потребности в СГКС и препаратах «неотложной помощи», нежелательных явлений), данных вопросников, результатов спирометрии и показателей маркеров Т2-воспаления проводилась ретроспективно и в динамике на протяжении 5 лет проспективного наблюдения. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов посредством статистической программы SAS, версия 9.4.

Этапы исследования:

1. Поперечное одномоментное исследование: изучение клинико-функциональных характеристик, показателей маркеров Т2-воспаления и частоты встречаемости разных фенотипов ТБА у мужчин и женщин в возрасте 18-90 лет, жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области, консультированных сотрудниками кафедры пульмонологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова по направлению терапевтов, врачей общей практики и районных пульмонологов.

2. Когортное проспективное (диагностическое) исследование: наблюдение в течение 5 лет когорты из 129 респондентов в возрасте от 18 до 81 года с различными фенотипами тяжелой астмы при использовании разных методов лечения и когортное ретроспективное (диагностическое) исследование: анализ показателей спирометрии и маркеров Т2-воспаления в течение 5 лет у 195 респондентов в возрасте от 18 до 90 лет с различными фенотипами тяжелой астмы.

3. Для выявления особенностей течения ТБА в период пандемии COVID-19 в 2020-2022 гг. выполнено ретроспективное исследование 99 пациентов с разными вариантами лечения.

Методы исследования:

1. Для изучения частоты разных фенотипов ТБА в реальной клинической практике было проведено одномоментное поперечное исследование у мужчин и женщин в возрасте 18-90 лет, жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области, консультированных по поводу БА сотрудниками кафедры пульмонологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова по направлению терапевтов, врачей общей практики, районных пульмонологов и аллергологов-иммунологов. В исследование было включено 1130 человек. С помощью проведенных клинико-функциональных, лабораторных методов и анализа заполненных вопросников и амбулаторных карт участников был уточнен диагноз астмы и степень ее тяжести, определены фенотипы ТБА и их сочетания.

2. Для изучения стабильности фенотипов ТБА у больных в проспективном исследовании оценивались клинически значимые исходы (частота обострений, уровень контроля симптомов астмы и качество жизни), объем и виды проводимой терапии; определялись показатели функции легких, в том числе значение постбронходилатационного отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, а также маркеры Т2-воспаления. Стабильность фенотипа тяжелой астмы с ФО ДП также изучалась ретроспективно при анализе амбулаторных карт и спирометрических данных; были определены предикторы ее формирования.

3. Изучение маркеров Т2-воспаления при ТБА проводилось путем поперечного исследования в сравнении с нетяжелой астмой и ХОБЛ, а также

сопоставления профилей маркеров при разных фенотипах тяжелой астмы. В ретроспективном 5-летнем исследовании была оценена стабильность и вариабельность уровней маркеров Т2-воспаления, в проспективном 5-летнем исследовании – изучена их динамика при использовании разных методов лечения ТБА.

4. Эффективность и безопасность использования иммунобиологических препаратов (омализумаба, меполизумаба, бенрализумаба, дупилумаба), - у больных ТБА изучена в проспективном 5-летнем исследовании в условиях повседневной клинической практики на основании достигнутой клинически значимой разницы (КЗР) по основным исходам (частота тяжелых обострений, контроль симптомов и качество жизни больных, показатели функции легких и частота нежелательных явлений).

5. Изучено взаимное влияние ТБА и новой коронавирусной инфекции, а также воздействие разных вариантов проводимой терапии на риск возникновения и тяжесть течения инфекции SARS-CoV2.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее частыми фенотипами тяжелой бронхиальной астмы являются аллергический, с фиксированной бронхиальной обструкцией, ожирением, гормонозависимый, аспириновый, а также сочетания астмы с ХОБЛ. Подавляющее большинство пациентов имеют сочетание нескольких фенотипов заболевания.

2. У пациентов с тяжелой бронхиальной астмой частота различных фенотипов отличается от больных бронхиальной астмой легкого и средней тяжести течения.

3. По своим клиническим и функциональным характеристикам тяжелая бронхиальная астма с фиксированной обструкцией занимает промежуточное положение между астмой с обратимой обструкцией и бронхиальной астмой в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

4. По данным 5-летнего наблюдения, наиболее стабильными фенотипами тяжелой бронхиальной астмы являются аспириновый и сочетание астмы с хронической обструктивной болезнью легких. Менее стабильны аллергическая бронхиальная астма и астма с фиксированной бронхиальной обструкцией. При использовании современной терапии возможно уменьшить зависимость от системных глюкокортикостероидов и снизить частоту обострений тяжелой бронхиальной астмы.

5. У подавляющего числа (94%) пациентов с тяжелой бронхиальной астмой выявляется T2-эндотип заболевания, что обосновывает использование у них биологической терапии.

6. Иммунобиологическая терапия у больных тяжелой бронхиальной астмой приводит к улучшению ее контроля, снижению частоты обострений, потребности в постоянном приеме системных глюкокортикоидов, улучшению функции дыхания и качества жизни пациентов, что сопровождается быстрым и стойким снижением уровней маркеров T2-воспаления.

7. После отмены иммунобиологических препаратов наблюдается повышение уровня T2-маркеров (эозинофилы периферической крови, FeNO), что предшествует ухудшению течения заболевания.

8. Значимыми предикторами ответа на биологическую терапию у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой являются число обострений заболевания в течение предшествующего года, исходно более высокий уровень эозинофилов периферической крови, а также достигнутое улучшение функции легких и снижение потребности в короткодействующих β 2-агонистах через 3 месяца лечения; предиктором сниженного ответа является наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких.

9. По данным 5-летнего наблюдения биологическая терапия характеризовалась благоприятным профилем безопасности и отсутствием системных системных нежелательных явлений не было. Местные нежелательные реакции (отек, гиперемия, зуд в месте инъекции) были нетяжелыми, недолгими и немногочисленными.

10. Назначение иммунобиологических препаратов не является фактором риска развития COVID-19 и его тяжелого течения у пациентов с бронхиальной астмой.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Направление диссертационного исследования соответствует пунктам паспорта научной специальности 3.1.29. Пульмонология: п.3 «Этиологические и патогенетические механизмы становления и развития наследственных и приобретенных болезней (инфекционной, аллергической и онкологической природы) респираторной системы с использованием морфологических, биохимических, иммунологических, генетических, молекулярно-биологических, функциональных и других, в том числе экспериментальных, методов исследований» и п.5 «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов дыхания, совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней органов дыхания, медико-социальной реабилитации больных, разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии».

Степень достоверности и апробация результатов

Дизайн исследования включал три основных этапа (поперечное одномоментное исследование; ретроспективное и проспективное исследование; исследование случай-контроль). Исследование являлось одноцентровым и проводилось на базе кафедры пульмонологии СЗГМУ им. И.И.Мечникова. В ходе выполнения научной работы были применены современные методы получения, описания и анализа полученных данных. Степень достоверности результатов обеспечена системным подходом с использованием актуальных диагностических и статистических методов, репрезентативностью материала, включающего данные изучения результатов (поперечного одномоментного) этапа исследования, в

котором участвовало 1130 пациентов из Санкт-Петербурга и Ленинградской области; ретроспективного и проспективного когортного этапа исследования, в котором участвовали 195 и 129 больных, соответственно, с подтвержденным на предыдущем этапе диагнозом ТБА; а также результатов сравнительного (случай-контроль) исследования для определения клинико-функциональные характеристик, исследования показателей воспаления и клинически значимых исходов у больных с различными фенотипами ТБА, нетяжелой астмой и ХОБЛ, выявленных на поперечном одномоментном этапе исследования.

Основные положения и результаты, изложенные в диссертации, представлялись и обсуждались на следующих научных мероприятиях: ежегодный конгресс Европейской Академии Аллергологов и Клинических иммунологов (Стамбул, 2011 г., Женева, 2012 г., Копенгаген, 2014 г., Вена, 2016 г., Хельсинки, 2017 г., Мюнхен, 2018 г., Лиссабон, 2019 г., Лондон, 2020 г., Краков, 2021 г., Прага, 2022 г., Гамбург, 2023 г.); ежегодный конгресс Европейского Респираторного Общества (Амстердам, 2011 г., Вена, 2012 г., Милан, 2013 г., Мюнхен, 2014 г., Амстердам, 2015 г., Лондон, 2016 г., Милан, 2017 г., Париж, 2018 г., Мадрид, 2019 г., Вена, 2020 г., 2021 г.); Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 2015 г., Москва, 2022, 2023 гг.); 18 Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии (Москва, 2022 г.); Научно-практическая конференция с международным участием «Междисциплинарные аспекты пульмонологии, аллергологии, иммунологии» (Санкт-Петербург, 2017 г., 2019-2022 гг.); Научно-практическая конференция с международным участием «Междисциплинарные аспекты болезней органов дыхания и аллергических болезней» (Санкт-Петербург, 2018 г., 2023 г.); Конференция с международным участием ассоциации терапевтов Санкт-Петербурга, Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова «Пульмонология без секретов для терапевтов» (Санкт-Петербург, 2012 г.); XVIII Конгресс терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа России (Санкт-Петербург, 2019 г.); Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021-2024 гг.); Межрегиональная научно-

практическая конференция «Актуальные вопросы пульмонологии» (Самара, 2013 г.); ежегодная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы оказания специализированной медицинской помощи в многопрофильном стационаре» (Санкт-Петербург, 2013 г.); Научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в пульмонологии на современном этапе» (Санкт-Петербург, 2015 г.); Республиканская научно-образовательная конференция «Актуальные вопросы внутренних болезней» Республики Карелия (Петрозаводск, 2015-2023 гг.); Форум экспертов по пульмонологии (Санкт-Петербург, 2018 г.); Областная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы пульмонологии» (Псков, 2019-2020 гг.); XIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Воронцовские чтения-2020» (Санкт-Петербург, 2020 г.); Всероссийский междисциплинарный конгресс «Молчановские чтения» (Санкт-Петербург, 2020-2024 гг.); III Нижегородский межрегиональный научный форум специалистов респираторной медицины (2020); Межрегиональная научно-практическая конференция «Новости конгресса ЕААСИ 2020» (2020 г.); Межрегиональная конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения аллергических заболеваний» (Калининград, 2021 г.); Конгресс "Герiatricкая медицина в XXI веке. Состояния и перспективы (Санкт-Петербург, 2021 г.); V Всероссийская онлайн конференция «Иммуновоспалительные заболевания в XXI веке - общая проблема ревматолога, дерматолога, и гастроэнтеролога» (Санкт-Петербург, 2021 г.); Межрегиональная научно-практическая конференция «Современные возможности терапии бронхиальной астмы» (Архангельск, 2022 г., Калининград, 2022 г.); Научно-образовательный семинар «Эозинофил. Непознанная Вселенная» Трансляция 1 мед ТВ <https://1med.tv/translation/?channel=live1#videoplayer> (Санкт-Петербург, 2022 г.); Междисциплинарный саммит «Достижения и перспективы диагностики и лечения заболеваний органов дыхания» (Санкт-Петербург, 2022-2023 гг.); Авторская школа «Практикум» профессора Авдеева С.Н. и Емельянова А.В.: «Новости респираторной медицины: фокус на аллергические заболевания» (сайт трансляции: www.medq.ru, 2023 г.); Межрегиональный дискуссионный клуб «Пульмонология 2023 - диалог двух столиц» (Москва-Санкт-Петербург, 2023 г.);

Медицинское научное мероприятие «Актуальные подходы к диагностике и лечению тяжелой бронхиальной астмы, открываем новые горизонты» (Москва (онлайн), 2023 г.); Научно-практическая конференция для врачей пульмонологов «Выбор таргетной терапии для пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» (Санкт-Петербург, 2023 г.); Заседание Новгородского отделения Российского научного медицинского общества терапевтов (Великий Новгород, 2023 г.); Региональная конференция Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) (Мурманск, 2023 г.).

Разработанные на основании результатов исследования практические рекомендации применяются при осуществлении лечебного процесса сотрудниками кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, используются в практической лечебно-диагностической работе в СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №94», пульмонологических отделениях СПб ГБУЗ «Введенская больница».

Результаты диссертации внедрены в учебный процесс кафедры пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Полученные данные использованы для создания электронных образовательных ресурсов для программ дополнительного повышения квалификации для врачей пульмонологов, аллергологов-иммунологов, врачей общей практики и врачей терапевтов, педиатров и врачей других специальностей, реализуемых ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Диссертационная работа апробирована на заседании научной проблемной комиссии №2 «Внутренние болезни, другие терапевтические заболевания, восстановительная медицина» ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол совещания №9 от 27 декабря 2023 г.) и совместном заседании кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии и кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный

государственный университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол совещания №12 от 02 декабря 2024 г.).

Личный вклад автора

Автор лично участвовала в определении научной гипотезы, разработке дизайна и протокола исследования. Самостоятельно проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Диссертант принимала участие в организации и проведении всех основных этапов исследования (одномоментное поперечное, когортное исследование и исследование случай-контроль). Автор проводила сбор первичного материала и формирование выборки пациентов по теме исследования, лично осуществляла формирование базы данных и контроль ее качества; проведение спирометрии с бронхолитическим тестом, определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и организацию лабораторного этапа исследования; курацию пациентов с ТБА; осуществление статистической обработки результатов исследования, анализ данных и их обобщение, подготовку материалов к выступлениям и научным публикациям. Текст диссертации и автореферата написаны лично автором

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 75 научных работ, из них 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 8 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus и Pubmed; 19 иных публикаций по результатам исследования; 44 публикации в сборниках материалов всероссийских и международных научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 371 странице машинописного текста, иллюстрирована 39 рисунками и 36 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов; результаты исследования представлены в пяти главах. Далее следуют обсуждение результатов, заключение, 9 выводов, представлены и сформулированы практические рекомендации, обозначен список сокращений, приведен список литературы (включает 384 источника, из них 337 — зарубежные работы и 47 — отечественные).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ, КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ И МЕТОДАХ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Частота встречаемости тяжелой бронхиальной астмы в мире и России по данным исследований

Тяжелое течение БА наблюдается в 5-10 % случаев [4]. По данным исследований в РФ во взрослой популяции ТБА регистрируется в 15% случаев среди обращающихся за медицинской помощью больных [1], причем в структуре первичных пациентов на приеме у специалистов пульмонологов и аллергологов тяжелые формы составляют 20% и 14%, соответственно [23]. При эпидемиологическом исследовании в Санкт-Петербурге в 2000-2001 гг. частота ТБА составила 6,4% среди всех взрослых пациентов с астмой. В Нидерландах доля больных с БА, применяющих высокодозную терапию ИГКС/ДДБА или средние дозы ИГКС совместно с ДДБА и СГКС, которые имеют хорошую приверженность к лечению и хорошую технику ингаляции, но остаются при этом неконтролируемыми согласно вопроснику ACQ-5, - составляет 3,7% [358]. В национальных когортах трех скандинавских стран (Швеция, Норвегия и Финляндия), которые включают всех выявленных пациентов с астмой, частота ТБА согласно определению ERS/ATS в 2018 году составила 3,5-5,4% среди взрослых и 0,3-1,0% среди детей [294].

1.2. Определение тяжелой бронхиальной астмы

Определение ТБА в течение долгого времени не было общепринятым в разных странах мира. В исследованиях, изучавших больных тяжелой астмой, критерии включения и исключения также различались. В первой версии GINA

тяжесть БА определялась на основании исходных клинических характеристик, включая показатели легочной функции. Несколько позже пришло понимание, что тяжесть астмы зависит и от ответа на проводимое лечение. В последние годы достижение контроля астмы считается главной целью лечения, наряду с улучшением КЖ пациентов, снижением частоты обострений и затрат на лечение. Определение контроля астмы включает несколько клинических параметров: дневные и ночные симптомы, ограничение повседневной активности и потребность в препаратах «скорой помощи». Для оптимизации контроля предполагается ступенчатый подход «step-up/step-down». Если у пациента астма не контролируется должным образом на фоне проводимого лечения, то рекомендуется увеличить дозу препарата базисной терапии, либо добавить другой класс препаратов. При наличии хорошего контроля предписывается снизить дозу или количество контролирующих препаратов, чтобы уменьшить риск нежелательных эффектов и уменьшить стоимость лечения. Данный подход позволяет обеспечивать хорошую помощь подавляющему большинству больных астмой. До 10% больных астмой не могут достичь контроля даже при оптимизированном лечении и они составляют большинство больных с ТБА.

Понятие ТБА изменялось в течение последних двух десятилетий. В 1999 году ERS Task Force определил трудную, терапевтически резистентную астму как плохо контролируемое заболевание с сохраняющейся потребностью в препаратах «неотложной помощи» (КДБА), несмотря на адекватные дозы ИГКС при 6-месячном ведении специалистом по респираторным заболеваниям [152]. В проектах ENFUMOSA и его продолжении BIOAIR астма считалась тяжелой, если утрачивался хороший контроль астмы (что проявлялось ≥ 1 обострением в течение года наблюдения), несмотря на использование оральных ГКС или высокой дозы ИГКС (≥ 1600 мкг будесонида или беклометазона, или ≥ 800 мкг флутиказона в сутки) [186]. Диагноз изначально должен быть подтвержден типичными симптомами наряду с обратимостью ОФВ₁ или бронхиальной гиперреактивностью (БГР), а также должны быть исключены такие маски астмы как дисфункция голосовых связок, бронхоэктазы и др. После подтверждения диагноза пациентам, в

большинстве случаев, назначается дополнительный контролирующий препарат (ДДБА или иное). Обязательными требованиями являются хорошая техника ингаляции, приверженность к лечению и наличие письменного плана действий. Один год наблюдения врачом-специалистом, как правило, гарантировал исключение сопутствующих заболеваний и неправильных диагнозов, которые могли влиять на тяжесть течения болезни. В 2000 году были опубликованы ATS-критерии рефрактерной астмы, согласно которым требовался как минимум один большой критерий (потребность в СГКС не менее 50% времени в году и/или лечение высокими дозами ИГКС (>880 мкг флутиказона или эквивалента в сутки) и два из семи малых критериев [296]. Малые критерии включали: потребность в дополнительном контролирующем препарате (ДДБА, теофиллин или АЛТП), ежедневное КДБА, персистирующая обструкция ДП ($ОФВ_1 < 80\%$ должного), вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) более 20% в сутки), одно или более за год экстренное обращение за медицинской помощью по поводу астмы, ≥ 3 курсов СГКС за год, ухудшение при снижении на $\geq 25\%$ дозы СГКС или ИГКС и жизнеугрожающие события в прошлом, связанные с астмой. Данное определение ТБА было заложено в проекте SARP [129]. В 2010 году ВОЗ опубликовано универсальное определение тяжести астмы, контроля и обострений [374]. В этом документе подчеркивалось, что понятия тяжести, контроля и ответ на лечение связаны между собой. ВОЗ предположила, что ТБА следует определять по текущему уровню клинического контроля и рискам. Неконтролируемое тяжелое заболевание может приводить к частым тяжелым обострениям (вплоть до летального исхода) и/или нежелательным реакциям на медикаменты и/или хроническому тяжелому течению болезни, включая низкую функцию легких или нарушение роста у детей. Глобально данное определение позволяет разделить тяжелую астму на три группы: нелеченая ТБА, трудная для лечения ТБА и рефрактерная к лечению ТБА (включая те случаи, когда контроль не достигается даже на высоких дозах терапии и когда контроль достигается только при использовании самых высоких доз препаратов). Данное определение является общественно значимым и применимо в разных странах, независимо от уровня

социально-экономического развития, системы здравоохранения или расовых различий.

В 2014 году представлен международный консенсус, включивший сформулированные экспертами европейского респираторного общества и американского торакального общества (ERS/ATS) критерии тяжелой астмы. Согласно данному консенсусу, БА считается тяжелой в том случае, когда для достижения контроля потребуется лечение, соответствующее 4 или 5 ступени по GINA (высокие дозы ИГКС в комбинации со вторым препаратом базисной терапии в течение года или использование СГКС более половины времени в году) и особо отмечено, что, несмотря на применение этой терапии, у части пациентов астма может оставаться неконтролируемой [229]. БА, которая контролируется приемом ИГКС в высоких дозах, СГКС или биологических препаратов, в настоящее время также предлагают относить к тяжелой в том случае, если ее течение ухудшается при попытке снижения дозы или отмены базисной терапии [229].

Согласно современным представлениям, астма считается неконтролируемой при недостаточном контроле симптомов (средний балл вопросника ACQ $\geq 1,5$, сумма баллов вопросника ACT < 20), наличии 2 и более обострений астмы, каждое из которых потребовало ≥ 3 дней применения СГКС или одной госпитализации за последние 12 месяцев [201]. В 2022 году понятие ТБА было уточнено и теперь не соотносится со ступенями GINA, так как ступени терапии могут изменяться на протяжении времени. В настоящее время тяжелой предлагается считать БА, которая не достигает контроля, несмотря на хорошую приверженность максимально оптимизированной высокодозной терапии ИГКС/ДДБА, проводимом лечении сопутствующих заболеваний или нуждается в высоких дозах ИГКС/ДДБА для сохранения контроля астмы [19, 201].

1.3. Патологические изменения дыхательной системы у больных тяжелой бронхиальной астмой

В развитии астмы участвуют генетические факторы и факторы внешней среды, в результате взаимодействия которых и формируется заболевание. Характерной чертой БА является гетерогенность, что проявляется наличием разнообразных фенотипов и, по меньшей мере, двух эндотипов (Т1 и Т2). Патогенез БА представляет собой сложный, еще не полностью изученный механизм. Он основан на взаимодействии множества генов, различных факторов врожденного и приобретенного иммунитета, иммунокомпетентных клеток, а также эпителиальных барьеров. Немаловажную роль играет совокупность разнообразных цитокинов, хемокинов и нейромедиаторов. Вышеперечисленные факторы формируют разные эндотипы и фенотипы болезни. В результате множественных полногеномных анализов было установлено, что кластер генов атопических цитокинов (КСФ-2, ИЛ-3, ИЛ-4 и ИЛ-13, а также ИЛ-5, ИЛ-9 и другие) расположен на 5 хромосоме (5q31). На этой же хромосоме локализован и ген ТСЛП, несущий информацию о риске развития БА у людей разных рас (схожую информацию кодируют и локусы на коротком плече 17 хромосомы (17q21), возле генов рецептороподобного ИЛ-1 (IL1RL1), ИЛ-33 и PYN1 [267, 365].

При длительном течении БА во многих случаях происходит ремоделирование ДП, которое, как правило, возникает вследствие хронического воспаления, связано с выраженностью обструкции ДП и включает в себя увеличение массы гладкомышечных клеток, гиперплазию слизистых желез, повреждение эпителия, ангиогенез и утолщение базальной мембраны. Выполненные при БА генетические, морфологические и физиологические исследования дополняются методами визуализации: высокоразрешающей компьютерной томографией (КТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ). ТБА по данным компьютерной томографии (КТ) нередко характеризуется обнаружением воздушных ловушек, а также утолщением стенок ДП [253]. Исследования биопсии ДП показали, что при ТБА отмечается утолщение эпителия

и ретикулярной мембраны и это нередко сопровождается эозинофилией. В проекте ENFUMOSA выявленная персистенция эозинофилов в индуцированной мокроте поддерживает гипотезу, что ТБА может характеризоваться сниженной чувствительностью к ГКС [186]. Выявление повышенного количества нейтрофилов в периферической крови и в мокроте было ассоциировано с вирус-индуцированными обострениями астмы, внезапным развитием фатальной астмы и длительным лечением ГКС, которые предотвращают апоптоз нейтрофилов [186]. Считается, что нейтрофилы могут играть важную роль в патологических изменениях при тяжелых хронических заболеваниях легких ввиду их способности вызывать деструкцию тканей аналогично тому, как это имеет место при ХОБЛ [186]. Изучение роли Т-клеток в развитии астмы привело к разработке персонализированного лечения при астме, особенно при эозинофильной ТБА, но про вклад В-клеток известно очень мало. В немецкой когорте ALLIANCE, включающей больных астмой всех возрастов, было показано, что при ТБА по сравнению с нетяжелой астмой количество стволовых В-клеток снижено, а количество В-клеток памяти повышено. Более того, содержание IgA+В-клеток памяти было ассоциировано с нарушением функции легких, повышением сопротивления в малых ДП и коррелировало с обострениями астмы [213]. Изучается аутоиммунная составляющая ТБА и было показано, что у 55% больных со среднетяжелой/тяжелой астмой, несмотря на проводимую противовоспалительную терапию (ИГКС, СГКС и/или анти-ИЛ-5-препараты), в ДП имеются аутоантитела к белкам гранул эозинофилов (эозинофильной пероксидазе), рецепторам макрофагов и ядерным антигенам, коррелирующие с обострениями [61]. У этих пациентов отмечается эозинофилия ДП, лимфопения периферической крови и повышение уровня лимфоцитов в мокроте, а также склонность к повторным инфекциям [61]. В когортах U-BIOPRED и BIOAIR описаны ассоциированные с ТБА 10 белков плазмы крови, включающие воспалительные цитокины, факторы роста и хитиназы, сфинголипиды, компоненты системы комплемента и связанные с тучными клетками белки. Отмечалось, что эти ассоциации не зависят от терапии стероидами и не связаны с

воспалением 2 типа. Высказывается предположение, что эти категории белков могут соотноситься с механизмом действия инфекционных агентов, нередко ассоциированных с обострением астмы (риновирус, респираторно-синциальный вирус, аденовирус, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia trachomatis*) [205].

С точки зрения эндотипов (патофизиологических уникальных или отличных от других механизмов развития болезни) встречается Т2-обусловленная и не Т2-обусловленная ТБА [229, 379]. Наиболее часто встречающийся Т2-эндотип БА, который, как правило, проявляется эозинофильным воспалением ДП. Аллергический вариант развивается за счет преобладающего адаптивного Th2-ответа, а неаллергический – за счет высокой активности врожденных лимфоидных клеток второго типа (ILC2) [112]. Те эндотипы БА, которые не основаны на механизмах Т2-воспаления, опосредованы действием Th1-клеток и Th17-клеток; как правило, они сопровождаются нейтрофильным воспалением в слизистой ДП. Во многих случаях Т2-воспаление характеризуется повышением ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл и эозинофилов мокроты $\geq 2\%$, уровнем FeNO > 20 ppb и часто сопровождается клинически выявляемой повышенной чувствительностью к аллергенам; при Т1-воспалении нередко определяется повышение уровня нейтрофилов. Не-Т2-астма в настоящее время не имеет общепризнанных маркеров и, как правило, решение о ее наличии выносится при отсутствии повышенных маркеров Т2-воспаления. Сведений о вовлеченности бронхиального эпителия при не-Т2-астме относительно немного, тем не менее, имеются данные, что при воздействии вирусов, бактерий и поллютантов стимулируется высвобождение ТСЛП наряду с ГМ-КСФ, ИЛ-8 и ИЛ-6. ТСЛП может воздействовать на тучные клетки, способствуя высвобождению гистамина и лейкотриенов, а также на дендритные клетки, опосредующие последующую дифференцировку Th17/Th1, которые продуцируют TNF α и интерферон- γ и могут привлекать нейтрофилы. При ТБА некоторые свойства нейтрофилов изменены: снижена противовирусная активность, повышены уровни α -дефенсина и сериновых протеаз, увеличено содержание провоспалительных медиаторов и при этом усилена миграция и снижена их фагоцитарная способность.

Эндотип является молекулярной основой формирования фенотипов [112], соответственно, один эндотип может проявляться несколькими фенотипами. Так, в работе S. Wenzel, основанной на данной концепции, преимущественно Т2-воспаление характерно для аллергической, аспириновой астмы, БА физического усилия и поздней эозинофильной астмы; не-Т2-воспаление – встречается при астме с ожирением, курением, поздним дебютом и при малогранулоцитарной БА [190].

Повышение числа эозинофилов в ДП является характерным и давно известным признаком астмы. Показано, что активированные эозинофилы в толще стенки бронхов способствует повреждению эпителия. Благодаря высокоактивным белкам цитоплазмы и способности вырабатывать Т2-цитокины эозинофилы являются основными клетками, вызывающими процесс воспаления в слизистой ДП. Гранулы эозинофилов содержат ряд биологически активных веществ, действие которых связано с клинической симптоматикой БА: эозинофильные пероксидаза и нейротоксин, главный основной протеин. Кроме того, продуктом секреции эозинофилов является эозинофильный катионный белок, имеющий цитотоксическое действие в отношении эпителиоцитов, тучных и гладкомышечных клеток и фибробластов. Он способен влиять на лимфоциты и усиливать иммунный Th2-ответ. Содержащиеся в гранулах эозинофилов пероксидазы генерируют активные формы кислорода, свободные радикалы и тем самым индуцируют окисидативный стресс и, вызывая явления апоптоза и некроза, способствуют гибели поврежденных клеток. Таким образом, содержащиеся в гранулах эозинофилов белки способны приводить к повреждению эпителия ДП и нарастанию явлений бронхоспазма.

Помимо этого, эозинофилы синтезируют различные медиаторы, участвующие в развитии иммунного ответа и воспаления. Среди них можно выделить провоспалительные (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-16, ИЛ-18) и противовоспалительные (ИЛ-10, ИЛ-4 и ИЛ-13) цитокины, ИЛ-5 (эозинофильный колониестимулирующий фактор); трансформирующий фактор роста (TGF)- α/β ; ряд хемокинов (RANTES, эотаксин-1), фактор активации тромбоцитов, лейкотриен С4 [24]. Эозинофилы способствуют поддержанию гомеостаза и оказывают влияние

на процессы формирования и восстановления разных тканей организма, а также на процессы ремоделирования стенки ДП. Это связано с участием их цитокинов TGF- α и TGF- β в секреции муцина и формировании фиброза [49, 101].

Более двух десятилетий назад было установлено, что уровень эозинофилов индуцированной мокроты связан с выраженностью симптомов, тяжестью течения астмы и степенью ухудшения показателей функции легких. Изучение данного показателя при лечении больных БА отразилось в значимом уменьшении числа обострений и госпитализаций [80]. Выраженность эозинофилии мокроты связана со сниженным апоптозом эозинофилов и тяжестью течения БА [312]. Пациенты с эозинофильным воспалением ДП склонны к частым и тяжелым обострениям астмы. Показано, что чем выше уровни биомаркеров T2-воспаления (эозинофилия мокроты, крови и FeNO), тем чаще развивались обострения [316].

Понимание механизмов формирования воспалительного фенотипа особенно важно для больных ТБА, чтобы максимально эффективно применять лечение, в том числе специфическую иммунобиологическую терапию против цитокинов T2-воспаления.

1.3.1. Роль T2-воспаления в развитии и течении тяжелой бронхиальной астмы

T2-эндотип встречается более чем в половине случаев ТБА и ему присуща выявленная совокупность цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-4 и ИЛ-13), которые могут продуцироваться как в процессе адаптивных иммунных реакций (прежде всего, при воздействии аллергенов), так и в результате реакций врожденного иммунитета, опосредованных действием ИЛ-33, ИЛ-25 и тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП) [201, 230].

Алармины (ИЛ-33, ИЛ-25 и ТСЛП), находящиеся на самой вершине воспалительного каскада при БА, быстро высвобождаются при повреждении эпителия или активации иммунных клеток. Они способны активировать

врожденный и адаптивный иммунный ответ посредством частично перекрывающихся механизмов, являясь мощными стимуляторами врожденных лимфоидных клеток 2 типа (ILC2) и оказывая действие на Th-2 клетки. Эпителиальные клетки ДП являются основным источником ТСЛП, который стимулирует Th-2-ответ через дендритные клетки и Т-лимфоциты [327]. Экспрессия ТСЛП при астме была выше, чем у здоровых лиц и концентрация данного цитокина возрастала с нарастанием степени тяжести астмы, а также коррелировала со снижением функции легких [179]. ТСЛП может вызывать снижение ответа на СГКС у больных астмой, что было ассоциировано с более высоким числом эозинофилов в БАЛ [179]. В проспективном наблюдательном исследовании 132 больных ТБА было показано, что уровень ТСЛП в сыворотке крови был независимым предиктором будущих обострений, наряду с предшествующими обострениями, количеством ЭОЗ и сывороточной триптазой [107]. ТСЛП может стимулировать процесс ремоделирования ДП при астме, поскольку в фибробластах легкого человека под его влиянием повышались экспрессия коллагена и актина гладких мышц [367]. Высвобождение ТСЛП из клеток эпителия ДП возрастает после перенесенной вирусной инфекции (респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей и риновирусной инфекции у взрослых), что приводит к чрезмерному T2-опосредованному ответу и позволяет объяснить способность вирусов вызывать обострения у пациентов с БА [364]. ТСЛП стимулирует поляризацию Th-2-клеток и выработку ИЛ-5 в ответ на загрязнение воздуха (в частности, выхлопы дизельного топлива), что приводило к увеличению отношения ИЛ-5/ИФН- γ (ИФН- γ является цитокином Th1-профиля) [150]. Соответственно, при БА ТСЛП экспрессируется избыточно и связан с различными аспектами патогенеза и клинических проявлений заболевания, включая тяжесть астмы, недостаточный ответ на глюкокортикоиды, снижение функции легких, потенциально может участвовать в ремоделировании ДП и обуславливает чрезмерный иммунный ответ 2 типа при вирусных инфекциях.

Во многих случаях T2-воспаление в нижних ДП возникает при воздействии ингаляционных аллергенов у пациентов с атопией. У Th2 (CD4⁺)-клеток

присутствует высокая экспрессия транскрипционного фактора GATA-3 и способность синтезировать цитокины ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5 и ИЛ-9, которые участвуют в развитии реакций гиперчувствительности, запускают и поддерживают воспалительный процесс в слизистой оболочке бронхов и способствуют ремоделированию их стенки. Клинические проявления БА, включающие БГР, обструкцию ДП и гиперпродукцию слизи, во многом определяются описанной последовательностью событий, вызванной Т2-цитокинами. Помимо аллергенов, существенную роль в развитии астмы могут играть респираторные вирусы и воздушные поллютанты. Важным является взаимодействие между эпителиальными клетками слизистой оболочки нижних ДП и клетками нижележащего мезенхимально-подслизистого слоя. При высвобождении эпителиальных цитокинов (прежде всего ИЛ-25, ИЛ-25 и ТСЛП), которое может происходить под действием специфического (аллерген) или неспецифического (вирус, поллютант и др.) стимула, их активирующему влиянию подвергаются резидентные гемопоэтические клетки, дендритные клетки и усиливается поступление воспалительных клеток. Дендритные клетки задействованы в процессе дифференцировки наивных Т-клеток в Т-хелперы (в том числе в Th2-клетки, производящие цитокины Т2-воспаления). В локальных лимфатических узлах Th2-клетки выделяют ИЛ-4, под действием которого происходит переключение В-лимфоцитов на синтез IgE. Мигрирующие в слизистую оболочку бронха Th2-клетки секретируют ИЛ-5, ИЛ-4 и ИЛ-13, которые ответственны за характерные для астмы патологические изменения, включая эозинофильное воспаление с последующим формированием ремоделирования в подслизистом слое бронха и на уровне эпителия [21, 363].

В опубликованных работах последних лет важным источником цитокинов признаны ILC2 – группа врожденных иммунных клеток, которые, в отличие от Т- и В-клеток, не имеют аллерген-распознающих рецепторов, но при этом играют важную роль в защите и поддержании тканевого гомеостаза слизистых оболочек [239]. При получении сигналов от эпителиальных клеток в виде аларминов (ИЛ-25, ИЛ-44, ТСЛП, ИЛ-1 β), ILC2 способны быстро производить цитокины. По профилю

синтезируемых цитокинов у ILC имеется аналогия с Т-клетками, где клетки подразделяются на 3 типа: Th1 (первый тип), Th2 (2 тип) и Th17 с Th22 (3 тип), - и ILC также делятся на 3 типа: ILC1, ILC2 и ILC3 [236]. Соответственно, IFN γ и TNF α продуцируются как Th1-клетками, так и ILC1; ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13 - Th2-клетками и ILC2, а ИЛ-17А, ИЛ-22, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и TNF- α синтезируются в ILC3. Исследования с целью выявления в легких ILC2, которые способны вырабатывать большие количества ИЛ-5 и ИЛ-13 в ответ на повреждение эпителия бронхов разнообразными (специфическими и неспецифическими) агентами, внесли свой весомый вклад в дальнейшее понимание механизмов, связанных с возникновением БА.

В течение многих лет известно, что эозинофил - это ключевая клетка, опосредующая развитие воспаления ДП при астме. ИЛ-5 (или эозинофильный колониестимулирующий фактор) запускает и способен длительно поддерживать эозинофильное воспаление. Этот важный цитокин (ИЛ-5) секретируется целым рядом провоспалительных клеток: Т-лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами, ILC2. ИЛ-5 ответственен за выход эозинофилов из костного мозга, их дальнейшее распространение, проникновение в ДП, активацию эозинофилов и их последующий апоптоз. Рецептор (ИЛ-5R) для ИЛ-5, который состоит из уникальной α -цепи (ИЛ-5R α /CD125) и общей цитокиновой β -цепи (β c/CD131), присутствует на поверхности разных клеток организма. Рецептор ИЛ-5R α специфически связывается с ИЛ-5; при этом ИЛ-5R β c делит свои свойства с другими рецепторами цитокинов (ИЛ-3R и GM-CSF-рецептором). При лечении заболеваний с преимущественно эозинофильным типом воспаления блокирование эффектов ИЛ-5 является обоснованной целью. Данный подход используется в настоящее время, прежде всего, при лечении эозинофильной БА, а также при гиперэозинофильных синдромах и эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (синдром Чарга-Штросс), и ряде других состояний [316].

Особое значение в патогенезе БА имеют ИЛ-4 и ИЛ-13. Не случайно многими авторами эти цитокины рассматриваются совместно, поскольку гены ИЛ-4 и ИЛ-

IL-13 располагаются рядом и данные цитокины действуют через общий рецепторный комплекс IL-4R α /IL-13R α 1. Ранее ряд авторов разделяли мнение, что их функции дублируются в отношении развития аллергической БА [381]. В опытах на животных (мышах) с дефицитом конкретных цитокинов было получено, что IL-4 и IL-13 действительно имеют общие функции в развитии астмы, но также присутствуют и значимые отличия. Пролиферация и выживание Th2-клеток связаны с действием IL-4, который также способствует переключению В-клеток с синтеза IgM на IgE, - и тем самым играет важную роль в запуске аллергических и гуморальных реакций, происходящих в ДП [63, 135, 224, 226, 227]. Действие IL-13 преимущественно реализуется в эффекторной фазе T2-ответа на уровне толщ стенки бронха: с влиянием этого цитокина связывают формирование БГР, гиперпродукция слизи, изменения гладких мышц и развитие субэпителиального фиброза [153, 228, 315, 299]. Рецепторы к IL-4 и IL-13 присутствуют не только на иммунных клетках, но и на клетках других типов, в том числе структурных, включая эпителиальные, гладкомышечные клетки, фибробласты, с чем может быть связано имеющееся разнообразие эффектов этих цитокинов [345]. Рецепторы к IL-4 (гетеродимеры) бывают двух типов. Первый тип состоит из цепей γ (γ C) и IL-4R α (α -субъединицы рецептора IL-4) и способен передавать сигнал только в ответ на IL-4. Второй тип рецепторов состоит из цепей IL-4R α и IL-13R α 1 (α 1-субъединицы рецептора IL-13) и передает сигналы как IL-4, так и IL-13 [345, 234]. Для IL-13 также имеется свой отдельный рецептор из одной субъединицы IL-13R α 2 (α 2-субъединицы рецептора IL-13) [234].

Исторически первым (более 40 лет назад – в 1982 году) был открыт IL-4, показана его способность запускать пролиферацию В-клеток и переключать синтез иммуноглобулинов с IgM на IgE [135]. В концепции о Th1- и Th2-клетках IL-4 считается главным цитокином, который осуществляет старт дифференцировки лимфоцитов из наивных Т-клеток в Th2-клетки. Далее IL-4 необходим для поддержания аллергической реакции. Эффектами IL-13 признаются дифференцировка и гиперплазия бокаловидных клеток, активация фибробластов, усиление БГР и переключение продукции антител В-лимфоцитами на IgE.

Практически важной признается способность ИЛ-13 стимулировать экспрессию индуцируемой изоформы синтазы оксида азота (iNOS) в эпителиальных клетках бронхов, тем самым повышая уровни FeNO в дыхательных путях [319].

Совместное действие ИЛ-4 и ИЛ-13 проявляется во влиянии на синтез хемоаттрактанта эотаксина-3, который требуется для проникновения эозинофилов в ткани (в том числе и в легочную ткань), а также на экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM) и молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) на поверхности эндотелия [345]. Следует признать, что многое пока остается невыясненным в конкретных ролях ИЛ-4 и ИЛ-13, но однозначно признается важное значение этих цитокинов в регуляции иммунного ответа и последующем развитии патофизиологических изменений при T2-опосредованных заболеваниях (БА, назальный полипоз, атопический дерматит, эозинофильный эзофагит и другие) [204].

1.3.2. Роль биологических маркеров воспаления дыхательных путей в диагностике, мониторинговании и прогнозировании течения тяжелой бронхиальной астмы

Биомаркеры представляют собой основу для выработки персонализированной терапии БА и, в частности, ТБА. Персонализированная или прецизионная медицина призвана учитывать индивидуальные различия людей, - на уровне генов, окружающей среды и образа жизни. В лечении такого гетерогенного заболевания, как БА, которое включает как минимум 2 эндотипа и множество фенотипов, такой подход является особенно актуальным [23]. В качестве биомаркера может выступать физический или лабораторный параметр, связанный с механизмом возникновения клинических проявлений. Выявление значимых маркеров - непременное условия для выбора и применения персонифицированной терапии, которая используется в лечении больных ТБА. В этой связи особенно значимыми становятся свойства биомаркеров, которые должны по своим характеристикам стремиться к идеальным, то есть легко определяться, быть

неинвазивными, недорогими и при этом обладать высокой чувствительностью и специфичностью [353]. Также идеальный маркер должен быть хорошо воспроизводимым, отражать динамику заболевания, позволять определить и уточнить диагноз, предсказать ответ на лечение. В настоящее время активно изучаются многие биомаркеры воспалительных заболеваний ДП, но большинство из них требуют валидации и применимы пока только в научной работе. Подавляющая часть выявленных и используемых маркеров относится к характеристике Т2-воспаления, то есть преимущественно к эозинофильной астме. Не-Т2-воспаление (неэозинофильная астма: малогранулоцитарная и нейтрофильная) имеет небольшое количество маркеров, среди них признанным является содержание нейтрофилов в индуцированной мокроте от 60 до 76% [220].

1.3.2.1. Биомаркеры дыхательных путей (биопсия бронха, бронхоальвеолярный лаваж, индуцированная мокрота)

Бронхиальная биопсия считается «золотым стандартом» для изучения состояния ДП и их воспалительных характеристик, однако это инвазивная и сложная процедура, требующая работы высококвалифицированных сотрудников и дорогостоящего оборудования. Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) также доступно только в специализированных центрах. Метод получения индуцированной мокроты является менее инвазивным, но сложным для больных (особенно при ТБА) и персонала и применяется, в основном, для научных целей. Содержание эозинофилов $\geq 2\%$ (по рекомендациям некоторых авторов, $\geq 3\%$) в индуцированной мокроте у взрослых пациентов позволяет идентифицировать БА с эозинофильным типом воспаления. В работе Курczyk. М. (2014 г.) показано, что у пациентов с частыми обострениями БА, несмотря на терапию высокими дозами ИГКС, определялся высокий уровень эозинофилов в мокроте ($\geq 25\%$) [198].

Данные методы при БА помогают определить тип воспаления в ДП (эозинофильный, нейтрофильный, смешанный, малогранулоцитарный) и таким

образом фенотипировать пациентов, но из-за сложности выполнения и высокой стоимости они не применяются в условиях рутинной клинической практики [86].

1.3.2.2. Биомаркеры выдыхаемого воздуха

В выдыхаемом воздухе возможно анализировать уровень FeNO, летучие органические соединения, оценить его температуру. Ряд биомаркеров (рН, маркеры оксидативного стресса, липоксины, цитокины, лейкотриены и др.) можно оценить в конденсате выдыхаемого воздуха. Эта неинвазивная методика, хотя и используется достаточно давно, является недостаточно стандартизированной и референсные значения показателей требуют уточнения.

Определение FeNO представляет собой относительно простой, быстрый, неинвазивный и воспроизводимый метод, который отражает выраженность эозинофильного воспаления в ДП, стандартизованный для применения в лечении БА [67]. В бельгийском регистре было показано, что уровень FeNO прямо коррелирует с эозинофилией мокроты и крови у больных ТБА [208]. В других исследованиях также отмечена связь между значениями FeNO и содержанием эозинофилов в жидкости БАЛ и биоптатах бронхиальной стенки.

В ранее выполненных КИ была показана связь высокого уровня FeNO (> 47 ppb) с хорошим клиническим ответом на ИГКС; в то же время повышенный FeNO представляет собой фактор риска развития последующих обострений астмы [89, 191]. В практической работе FeNO, с одной стороны, позволяет оценить приверженность пациентов к терапии ИГКС, с другой – позволяет выявить пациентов с рефрактерным к ИГКС воспалением в ДП и своевременно рассмотреть другой вид лечения. Уровень FeNO ≥ 20 ppb в настоящее время признается важным критерием Т2-воспаления, что особенно актуально для уже получающих терапию ИГКС больных ТБА при решении вопроса о дополнительном лечении препаратами моноклональных антител (МАТ). В КИ и в условиях реальной практики более высокий FeNO был ассоциирован с высокой эффективностью омализумаба,

дупилумаба и анти-ИЛ-5 препаратов [163, 307, 192]. У беременных больных БА наблюдалось снижение частоты обострений, когда им выбирали лечение с учетом уровня FeNO [255].

В то же время есть работы, в которых результаты использования FeNO для подбора терапии БА противоречивы. Возможно, это было связано с высокой вариабельностью данного маркера и зависимостью от ряда факторов, таких как курение, перенесенные респираторные вирусные инфекции, использование ИГКС и другие. В международном руководстве GINA 2023 г. пока не рекомендуется использовать FeNO для диагностики и мониторинга течения астмы [201]. В то же время в руководстве ERS 2022 г. по диагностике БА у взрослых применение данного показателя приветствуется при наличии технических возможностей [187]. ИГКС показаны всем пациентам с астмой, независимо от высоких или низких значений ЭОЗ или FeNO. В то же время эффективность лечения (оцениваемая как вероятность развития последующих обострений) высокими дозами ИГКС оказывается лучше у пациентов, исходно имеющих более высокий FeNO и ЭОЗ [176]. В случаях, когда на фоне базисной терапии средними/ высокими дозами ИГКС астма сохраняет неконтролируемое течение, выявляемые повышенные уровни ЭОЗ и FeNO связаны с более высоким риском тяжелых обострений и должны учитываться при выборе лечения. При использовании препаратов против ИЛ-5 в лечении эозинофильной астмы ЭОЗ будут снижены, но при развитии обострений на фоне лечения меполизумабом повышенный FeNO в 71% случаев помогает определиться с воспалительным типом обострения (эозинофильное или нейтрофильное) и принять решение о терапии [357].

1.3.2.3. Биомаркеры крови

Определение биомаркеров в крови широко распространено, потому это малоинвазивно для пациента и технически более доступно, чем изучение маркеров в выдыхаемом воздухе, индуцированной мокроте, БАЛ или биопсии.

ЭОЗ считались относительным признаком БА в течение многих лет. Они являются основными эффекторными клетками, с которыми связывается воспаление в толще стенки бронха, обусловленное выбросом содержимого гранул эозинофилов и выработанными ими цитокинами. В ряде работ было показано, что абсолютное содержание эозинофилов в крови тесно ассоциировано с эозинофилией мокроты [87, 155]. В 1990 г. были опубликованы данные о корреляции эозинофильного воспаления ДП с тяжестью течения астмы, пропорционально величине $ОФВ_1$ [183]. ЭОЗ является прогностическим фактором развития последующих обострений БА и уровень ≥ 400 кл/мкл повышает этот риск в 1,5 раза, а также значимо снижает вероятность достижения контроля [102, 292]. При ТБА эозинофилы крови ≥ 300 кл/мкл служат большим диагностическим критерием ее эозинофильного фенотипа, который также характеризуется частыми (2 и более) обострениями в течение предшествующего года и зависимостью от СГКС [334]. Нередко такая астма начинается во взрослом возрасте, может сопровождаться хроническим риносинуситом с назальными полипами или без них, другими повышенными маркерами эозинофильного воспаления (в том числе FeNO) и наличием ФО ДП [334]. На основании данных КИ в международном руководстве GINA при ТБА высокие уровни ЭОЗ включены в показания к назначению таких препаратов биологической терапии как меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб, а также обозначены в качестве предикторов ответа на все зарегистрированные МАТ, включая тезепелумаб [201].

Таким образом, при ТБА ЭОЗ являются широкодоступным и легко выполнимым в клинической практике биомаркером, который коррелирует с тяжестью болезни, функцией легких, применяется при фенотипировании больных и определении ответа на лечение, в том числе препаратами ГИБТ. Однако существуют ограничения для использования этого маркера и, прежде всего, его низкая специфичность, так как ЭОЗ могут повышаться при паразитозах, аутоиммунных заболеваниях, новообразованиях и при других аллергических заболеваниях, таких как АР, атопический дерматит и др. Также чувствительность ЭОЗ как маркера уменьшается в ходе лечения препаратами против ИЛ-5/ ИЛ-5R,

так как в крови количество клеток выражено снижается, но часть пациентов продолжает испытывать симптомы, что может потребовать изменения терапии, в том числе замены иммунобиологического препарата [22].

Эозинофильный катионный протеин активно изучался в качестве маркера воспаления ДП в сыворотке и плазме крови, мокроте, слюне, жидкости БАЛ. Этот белок содержится в гранулах эозинофилах и высвобождается при дегрануляции. Уровень этого белка в крови повышается при системном эозинофильном воспалении, нередко бывает повышен при БА и коррелирует с выраженностью эозинофильного воспаления в ДП, но не с БГР; его величина подвержена влиянию курения. В ряде клиник этот маркер определяется, но до настоящего времени нет доказательств, что он более чувствителен и специфичен, чем ЭОЗ [181].

Периостин является секретируемым матриксным белком, который стимулирует эпителиальные клетки и фибробласты, а также снижает эластичность эпителия бронхов, связан с развитием фиброза и эозинофильным воспалением в ДП и, вероятно, играет важную роль в ремоделировании бронхов [288]. Ген периостина индуцируется под влиянием ИЛ-4 и ИЛ-13, а сам периостин представляет собой суррогатный маркер, связанный с обусловленным ИЛ-13 Т2-воспалением при БА, определяется в плазме крови и опосредованно отражает содержание ИЛ-13, непосредственное выявление которого в кровотоке затруднено [363]. Повышенный уровень периостина подтверждает имеющуюся активацию генов Th2-воспаления и в ряде КИ препаратов против ИЛ-13 (лебрикизумаб и тралокинумаб) у пациентов с неконтролируемой астмой при высоком уровне этого маркера отмечался значимо лучший клинический ответ, то есть потенциально периостин может быть критерием отбора пациентов для анти-ИЛ-13-терапии. Применение этого биомаркера ограничено в связи со сложностью и недостаточной стандартизованностью методики, а также недостаточной специфичностью (периостин повышается при переломах, метастазировании опухолей головы и шеи, а также при болезнях почек) [108, 289, 350]. Кроме периостина в качестве потенциального маркера для выбора анти-ИЛ-13-содержащей терапии изучается

еще один матриксный белок дипептидилпептидаза-4, синтез которого клетками эпителия регулируется ИЛ-13.

Известно, что уровни цитокинов ИЛ-5, ИЛ-4 и ИЛ-13, ИЛ-25 и ИЛ-33 при аллергической астме повышены в крови и у взрослых, и у детей. Сообщалось о более высоком содержании ИЛ-25 при аспириновой астме [73]. Уровни ИЛ-13 и ИЛ-33 коррелируют с тяжестью астмы, а более высокие значения ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-25 помогают отличить атопическую астму от неатопической [85, 151, 225]. При кластерном анализе более 20 цитокинов крови (включая лептин, эндотелиальный фактор роста сосудов и другие) у больных нелеченой БА выявлено, что цитокины позволяют определить эндотип болезни, но не коррелируют с тяжестью и контролем симптомов [51]. После применения СГКС при неконтролируемой тяжелой астме концентрации ИЛ-5 и ИЛ-13 в крови снижались (наряду с эозинофилами, периостином и FeNO), хотя уровень ИЛ-5, несмотря на клиническую ремиссию, может сохраняться повышенным [115, 168]. При использовании телепелумаба (препарат МАТ против ТСЛП) у пациентов с тяжелой астмой отмечалось снижение ИЛ-5 и ИЛ-13, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биомаркеров ответа на лечение, с другой стороны, снижение частоты обострений отмечалось независимо от исходного уровня ИЛ-5, ИЛ-13, периостина, TARC, ТСЛП, а также ЭОЗ, FeNO и общего IgE сыворотки крови [90]. Несмотря на многочисленные исследования цитокинов крови их пригодность в качестве биомаркеров для диагностики, выбора терапии и мониторинга астмы представляется недостаточной [69]. Суррогатным маркером повышенного содержания ИЛ-4 и ИЛ-13 является уровень FeNO, который доказал свою эффективность в качестве маркера тяжелых обострений астмы, а также ответа на ИГКС и дупилумаб [180, 235, 284].

Наследственно передающаяся предрасположенность к повышенной продукции IgE представляет собой важное условие для развития атопических заболеваний (атопическая БА, атопический дерматит, АР). В ходе долгосрочных наблюдений за большой популяцией людей было выявлено, что вероятность возникновения аллергического заболевания непосредственно связана с уровнем

общего IgE в сыворотке крови новорожденного ребенка. Наличие генетически обусловленной (описано участие более 50 генов) предрасположенности к атопии и последующее воздействие факторов внешней среды (аллергены, аэрополлютанты, вирусы) приводят к сдвигу иммунной системы в сторону преимущественно T2-ответа; происходит синтез иммуноглобулина E (IgE) против определенных и, возможно, еще не выявленных ингаляционных аллергенов.

Более пятидесяти лет назад (в 1966 г.) практически одновременно учеными в США (К. Ishizaka и соавторы) и в Швеции (S.G. Johansson и соавторы) у больных аллергическими заболеваниями был открыт IgE, связанный с реакциями гиперчувствительности немедленного типа и обладающий способностью сенсibilизировать собственные ткани организма. Данное открытие и понимание IgE-обусловленного воспаления способствовало существенному развитию клинической аллергологии, улучшению диагностики и лечения аллергических заболеваний. У здоровых людей уровень IgE в сыворотке крови низкий (в среднем, 0,25 мг/л); у больных с atopическими заболеваниями содержание IgE может быть выше в десятки и сотни раз [50].

IgE является одним из основных участников воспалительного каскада при аллергической БА. В-лимфоциты начинают производить специфические антитела класса IgE после первого контакта с аллергеном, при повторных контактах уровень IgE в сыворотке крови резко возрастает. У IgE имеется Fc-фрагмент, который соединяется с соответствующими рецепторами на поверхности клеток. У циркулирующих базофилов, дендритных клеток и клеток Лангерганса имеется высокоаффинный рецептор первого типа (FcεRI), а на В-лимфоцитах, моноцитах и эозинофилах присутствует рецептор второго типа (FcεRII), - с более низкой аффинностью и меньшей плотностью. При взаимодействии аллергена и фиксированного на поверхности клеток IgE происходит их дегрануляция этих клеток с выбросом в межклеточное пространство ряда биологически активных веществ (гистамин, триптазы и кинины, простагландины и лейкотриены). Данные медиаторы и цитокины отвечают за развитие клинических проявлений ранней, а затем поздней фазы аллергического воспаления, связанной с привлечением в зону

воспаления эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов. Эти процессы способствует созреванию, активации и миграции дендритных клеток, развитию сенсibilизации к новым антигенам, а также хронизации аллергического воспаления. Образовавшийся комплекс антигена с IgE и активация FcεRI на поверхности эффекторных клеток увеличивает синтез ИЛ-4 и ИЛ-13, что может приводить к локальному производству IgE.

Во многих эпидемиологических, экспериментальных работах, а также в КИ было показано, что возникновение симптомов астмы при контакте с аллергеном обусловлено IgE. В практике лечения больных аллергической астмой доказали свою эффективность стратегии, воздействующие на IgE-ответ: элиминационная терапия, аллерген-специфическая иммунотерапия и анти-IgE-терапия [22]. Тем не менее, при ТБА уровень общего IgE не связан с риском последующих обострений, в отличие от ЭОЗ и FeNO [284, 348].

При лечении пациентов омализумабом, когда IgE является основной мишенью и основой для расчета дозы и кратности введения препарата, его уровень, тем не менее, не является значимым предиктором ответа на эту терапию [192]. Значимое снижение частоты обострений астмы было показано у тех больных, у которых высокий уровень общего IgE сочетался с повышенными значениями эозинофилов крови (≥ 260 кл/мкл), FeNO ($\geq 19,5$ ppb) и периостина (≥ 50 нг/мл) [192]. Общий IgE является низкоспецифичным маркером и нередко может быть повышен при гельминтозах, системных заболеваниях, при некоторых инфекциях (ключая вирусные и грибковые) и ряде новообразований. В работе S.G. Johansson (2011) отмечено, что повышение уровня IgE к часто встречающимся антигенам в пятнадцати процентах случаев отмечено и у здоровых людей [232]. В то же время нормальный уровень общего IgE не позволяет исключить наличие атопии; у этих пациентов нередко выявляются положительные кожные пробы или повышенные уровни специфических IgE, которые являются важным диагностическим маркером аллергической астмы и позволяют определить причинно-значимый аллерген.

Накапливаются данные, что оценивать ТБА оказывается более эффективно с учетом комбинаций маркеров или композитных маркеров, чем единичного

маркера. У взрослых пациентов с астмой совместно повышенный уровень ЭОЗ и FeNO может быть обусловлен генетически и связан с локусом хромосомы 17q21 [180]. Риск тяжелых обострений астмы в течение года был наиболее высоким при $\text{ЭОЗ} \geq 300$ кл/мкл и $\text{FeNO} \geq 50$ ppb и сочетание двух повышенных маркеров было лучшим предиктором обострений, чем каждый из них в отдельности [158]. В post-hoc анализе было показано, что исходно низкие значения маркеров ЭОЗ < 150 кл/мкл и $\text{FeNO} < 25$ ppb при лечении дупилумабом приводили к незначительному снижению обострений астмы или приросту функции легких, тогда как максимальный эффект был отмечен у пациентов с двумя повышенными маркерами $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл и $\text{FeNO} \geq 25$ ppb, промежуточное положение занимали пациенты с одним повышенным маркером [158].

На основании стратифицированных по биомаркерам уровням обострений из контрольных групп исследований Novel START, CAPTAIN, QUEST, исследований бенрализумаба 2b, STRATOS 1–2 и DREAM (n=3051) была создана шкала риска обострений на основе уровней ЭОЗ и FeNO для разных групп пациентов [147]. Учитывалось наличие или отсутствие таких прогностически неблагоприятных факторов, как неконтролируемая астма ($\text{ACQ-5} \geq 1,5$ балла), низкая приверженность лечению, низкие показатели функции легких ($\text{ОФВ1} < 80\%$ должного), избыточное использование КДБА (более 200 доз сальбутамола в месяц), наличие в анамнезе интубации или пребывания в ОРИТ по поводу астмы, наличие сопутствующих заболеваний (риносинусита, ожирения или психических нарушений) или продолжающееся воздействие курения, аллергенов или поллютантов. Данная шкала, учитывающая уровни ЭОЗ < 150 кл/мкл, 150-300 кл/мкл и ≥ 300 кл/м, а также $\text{FeNO} < 25$ ppb, 25-50 ppb и более 50 ppb имеет определенный потенциал для снижения риска обострений БА путем своевременного назначения противовоспалительного лечения [147]. На основании высоких или низких уровней ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл или < 150 кл/мкл и $\text{FeNO} \geq 25$ ppb или < 25 ppb рекомендуется подходить к выбору ГИБТ у больных ТБА. При высоких уровнях обоих маркеров могут применяться практически все зарегистрированные препараты МАТ (анти-IgE – при наличии аллергии), как и при высоких ЭОЗ и низком FeNO, при высоком

FeNO и низких ЭОЗ – анти-ИЛ-4,13, анти-ТСЛФ и анти-IgE – при доказанной аллергической астме. При низких уровнях ЭОЗ и FeNO может быть рекомендован только анти-ТСЛФ [111]. Таким образом, выделение различных эндотипов с помощью биомаркеров у пациентов с ТБА представляется очень важным, потому что препараты ГИБТ имеют отличающиеся показания для применения.

1.4. Факторы риска формирования тяжелой бронхиальной астмы

Во многом факторы развития тяжелого течения БА остаются неизвестными. Имеет значение низкий предбронходилатационный ОФВ₁ и риск того, что астма будет признана тяжелой, повышается на 36% на каждые 5% снижения ОФВ₁ [212]. Могут иметь значение генетические факторы: полиморфизм нуклеотидов области RAD50-IL13 на хромосоме 5q31.1, зона HLA-DR/DQ на хромосоме 6p21.3 и особенно полиморфизм нуклеотидов в T(H)2 локусе контроля RAD50, а также гены, отвечающие за функцию легких [200]. К дополнительным факторам риска иметь более низкий ОФВ₁ при ТБА относятся африканская раса, мужской пол, эозинофилия мокроты и активное курение [322]. Уровень общего IgE и отягощенная в плане БА наследственность в когорте SARP были значимы только для афроамериканцев, наличие атопии снижало риск тяжелого течения астмы и для представителей белой расы имело значение наличие коморбидных заболеваний [300]. Перенесенные пневмонии (ОШ 3,3) и другие повторные респираторные инфекции, требовавшие применения антибиотиков (ОШ 6,9) в анамнезе существенно повышали риск ТБА [122]. Пассивное курение было связано с более выраженной обструкцией ДП и БГР и предположительно является фактором риска более тяжелого течения астмы [148]. Тяжесть течения астмы связана с полом пациентов: женщины сообщают о более тяжелых и выраженных симптомах, они подвергаются действию иных триггеров и физически менее активны, чем мужчины; при этом женщины чаще неправильно применяют системы доставки препаратов и используют КДБА вместо адекватной базисной терапии, им чаще

назначаются СГКС [56]. У женщин беременность, менструации и менопауза посредством разнообразных механизмов влияют на течение астмы и нередко ухудшают ее контроль; у них чаще встречаются значимые сопутствующие заболевания (ожирение, остеопороз, тревожность и депрессия) [56]. Тем не менее, многое остается неясным в развитии ТБА и для выявления значимых факторов риска требуются наблюдения больших когорт пациентов.

1.5. Характеристика больных тяжелой бронхиальной астмой

Патофизиологическая и клиническая характеристика пациентов с ТБА была получена благодаря результатам осуществленных в странах Западной Европы и США международных программ по изучению тяжелой астмы, включая проекты ENFUMOSA, U-Biopred, SARP-I, II, III и ряд других [126, 129, 186, 237] (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 - Клиническая характеристика когорт пациентов с ТБА по сравнению с нетяжелой астмой в проектах SARP, ENFUMOSA и BIOAIR

Признак	SARP	ENFUMOSA	BIOAIR
Возраст	Старше	Нет разницы	Старше
Пол	Нет различий	Для женщин 4:1	Нет различий
ИМТ	Нет различий	Выше у женщин	Выше
Атопия	Реже	Реже	Нет различий
Гиперчувствительность к аспирину	Чаще	Чаще	Не изучалось
Синусит	Чаще	Чаще у женщин	Не изучалось
ГЭРБ	Чаще	Не сообщалось	Не изучалось

В РФ эти вопросы изучались в рамках национального многоцентрового исследования ТБА «НАБАТ», выполненного в 2004 году в 7 городах нашей страны [4]. Вместе с тем следует признать, что клиническая характеристика больных ТБА в повседневной врачебной практике изучена недостаточно.

1.6. Фенотипы тяжелой бронхиальной астмы

Целью выделения фенотипов при астме является оптимизация процесса диагностики, профилактики заболевания и выбор эффективного лечения для конкретного пациента (персонализированная терапия), что особенно важно для больных ТБА. Фенотип учитывает клинические проявления, триггеры болезни, функциональные характеристики, маркеры воспаления, но не патогенез. Эндотип характеризует патогенетические механизмы в основе клинического фенотипа, и один и тот же механизм может быть представлен в разных фенотипах [79].

Признается, что фенотипы астмы достаточно трудно выделить и описать, поскольку относительный вклад процессов, лежащих в патогенезе заболевания (воспаление ДП, нарушенная механика легких, подверженность вирусной инфекции и др.), оказывается различным у разных пациентов [132]. Врачи и ученые в течение длительного времени пытались выделить подгруппы пациентов с астмой, различающиеся по клиническим проявлениям и по ответу на лечение.

Одним из первых врачей-исследователей, более 100 лет назад подразделившим астму на варианты (экзогенная-аллергическая, эндогенная-неаллергическая) был Raskemann F. (1918 г.), который отметил, что неатопическая астма чаще встречается у взрослых и плохо поддается лечению. Клинико-патогенетические варианты БА, описанные Г.Б.Федосеевым в 1977 году, включали атопический, инфекционно-зависимый, стероидозависимый, дизовариальный, нервно-психический и холинергический вариант, аспириновую астму, адренергический дисбаланс и аутоиммунную астму [44]. При тяжелом течении БА у одного больного выявлялось больше клинико-патогенетических вариантов (более трех), чем при астме легкой и средней тяжести. Наиболее часто у пациентов с ТБА встречались инфекционно-зависимый, атопический, нервно-психический и стероидозависимый варианты [43].

Клинические фенотипы формируются в результате взаимодействия наследственных факторов и факторов окружающей среды: описывались

аллергическая и аспириновая астма, астма с поздним началом и вызванная физической нагрузкой, астма, ассоциированная с ожирением и связанная с курением нейтрофильная астма и ряд других. Фенотипирование очень важно для диагностики, терапии и длительного ведения больных с ТБА, при которой нередко встречаются частые тяжелые обострения, ФО ДП, зависимость от СГКС. Подходы к характеристике пациентов по отдельно взятому клиническому или функциональному признаку, или по биомаркеру являются неправильными. У клинически стабильных пациентов с астмой функция легких, исходный уровень БГР и воспаление ДП являются отдельными направлениями, составляющими болезнь [341]. Тканевая эозинофилия (по результатам биопсии легких) ассоциирована с большим утолщением субэпителиальной базальной мембраны, более высоким содержанием трансформирующего ростового фактора бета и более частыми обострениями ТБА по сравнению с пациентами без эозинофилии. Полученные данные явились основой для формулировки понятия воспалительных фенотипов астмы (то есть эозинофильного и неэозинофильного), которые определяют согласно доле клеток в индуцированной мокроте [190]. Признано, что для эозинофильного фенотипа характерно наличие $\geq 3\%$ эозинофилов, при нейтрофильном - определяется $\geq 61\%$ нейтрофилов, при малогранулоцитарном фенотипе доли эозинофилов и нейтрофилов в мокроте не повышены [220].

В 2006 году Wenzel S. сформулировала критерии выделения фенотипов астмы, соотнеся клинические данные (тяжесть, частые обострения, резистентность к терапии и возраст начала болезни), физиологию (наличие хронической/необратимой обструкции), генетику, триггеры развития астмы (аллергены, аспирин и другие НПВС, профессиональные вредности, связь с менструальным циклом), а также воспаление (эозинофильное, нейтрофильное, малогранулоцитарное) [190]. В работе Halder (2008 г.) впервые был использован кластерный математический анализ, позволивший эффективно сопоставить клинические данные и маркеры воспаления (эозинофилы мокроты); патофизиологические данные в этот анализ не были включены [133]. В двух кластерах отмечена выраженная дискордантность между выраженностью

симптомов и эозинофильным воспалением ДП (при раннем начале болезни преобладали симптомы, при позднем начале – выраженное воспаление), и это соотносилось с рефрактерной астмой, тогда как другие два кластера (атопический с ранним началом и кластер незозинофильный, с ожирением), - встречались и при нетяжелой, и при рефрактерной астме [133]. С 2014 года в международном руководстве GINA и в Российских клинических рекомендациях по БА представлены следующие фенотипы: аллергическая и неаллергическая астма, поздняя астма, астма с фиксированной обструкцией, с ожирением [19, 201].

Среди вариантов астмы наиболее частым и изученным, «классическим» фенотипом является аллергический (атопический). По данным исследования ENFUMOSA в 9 странах Европы, более половины пациентов с ТБА имели аллергию к различным ингаляционным аллергенам и присутствие этих аллергенов в окружении пациента нередко препятствовало достижению контроля [186]. В ходе программы SARP по изучению ТБА в США было показано, что этот фенотип может развиваться из легкой и среднетяжелой атопической астмы [212]. В общей популяции больных БА в США 63% детей и 61% взрослых пациентов имели атопию и этот фенотип часто сопровождался повышением уровня ЭОЗ [280]. Согласно нашим данным, в Санкт-Петербурге у 77% из 119 обследованных больных ТБА определялась атопия. Пациенты с аллергическим фенотипом тяжелой астмы, наличием сенсibilизации к ингаляционным аллергенам, повышенным общим IgE в сыворотке крови являются кандидатами для проведения, прежде всего, анти-IgE-терапии.

Меньше известно про неаллергическую БА, в том числе с непереносимостью аспирина и других НПВС, хотя многие авторы отмечали более тяжелое течение этого варианта (частые обострения, потребность в СГКС, нередкое сочетание с полипозом носа и высокой эозинофилией периферической крови). Поздней считают такую астму, когда проявления болезни возникают не в детстве (БА с ранним началом), а во взрослом возрасте. Часть исследователей относит астму к поздней, если она началась после 12 лет (период полового созревания), есть и другие точки зрения: 18 лет, 25 лет и большинство авторов считает БА поздней,

когда ее проявления дебютируют после 40 лет. De Groot J. в работе 2016 г. приводил данные клинической характеристики 130 взрослых пациентов с эозинофильным воспалением, у которых астма дебютировала в возрасте старше 18 лет. В этой группе преобладали мужчины с частыми обострениями БА, несмотря на использование высоких доз ИГКС. По сравнению с пациентами без эозинофильного воспаления эти больные имели более высокий уровень общего IgE и более низкие показатели функции легких, чаще встречалась ФО ДП и воздушные ловушки, а также сопутствующие синуситы и назальный полипоз [130].

Детальная характеристика фенотипа с частыми обострениями приведена в работе М. Курczyk с соавторами (2014): такие больные применяли высокие дозы базисной терапии (ИГКС и СГКС), имели плохой контроль астмы ACQ и низкое качество жизни SGRQ, высокое содержание эозинофилов в мокроте и у них отмечалось ускоренное снижение функции легких по сравнению с больными без частых обострений. С повышенным риском частых обострений были связаны высокий уровень FeNO > 45 ppb (ОШ=4,32) и анамнез курения (ОШ=2,90) [198]. Среди получавших плацебо бенрализумаба пациентов в КИ 3 фазы SIROCCO и CALIMA было выявлено, что исходный уровень ЭОЗ, но не концентрация IgE или наличие атопического статуса, был значимым предиктором риска последующих обострений [54]. Независимым фактором риска будущих обострений является низкая функция легких [201], а переносимые частые обострения способствуют не только ее более быстрому снижению, но и формированию ФО, поскольку в период обострений отмечаются выраженные структурные и функциональные изменения ДП [297]. Перенесенные обострения БА представляют собой сильный и независимый фактор риска последующих обострений (ОШ=6,33) и это обязательно должно учитываться при клинической оценке пациентов с ТБА [310]. В национальной когорте США наблюдались более 109 тысяч больных БА и было выявлено, что обострения связаны с ускоренным снижением функции легких, особенно у молодых людей 18-24 лет с ≥ 2 обострения в год [81]. Когда больные с ТБА оказываются в поле зрения врачей специалистов, у большинства (59%) постбронходилатационный ОФВ₁ уже составляет менее 80% от должного, а также

имеется ФО ДП [120]. Соответственно, для предотвращения необратимой потери функции легких требуется как можно раньше начинать лечение таких пациентов.

Серьезную проблему представляет гормонозависимая астма, поскольку длительное использование СГКС приводит к различным нежелательным явлениям. По данным ISAR (International Severe Asthma Registry) частота регулярного использования СГКС у больных ТБА достигала 49%, а по результатам регистров по тяжелой астме в странах Европы (ERS SHARP Severe Asthma Registries) медиана дозы СГКС составляла от 7,5 до 10,7 мг преднизолона [117, 120]. В продленном (1997-2013 гг.) обсервационном исследовании в США показано, что у использующих данные препараты в течение ≥ 6 месяцев пациентов с ТБА частота диспептических расстройств достигает 65%, ожирения – 42%, психических расстройств – 38%, артериальной гипертензии – 34%, остеопороза – 16%, остеопении – 10% и переломов – 5%, диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний – по 10%. Также описано развитие гиперхолестеринемии, глаукомы, катаракты и ряда других заболеваний [113]. Любые осложнения терапии СГКС были дозозависимыми и отношения шансов для низкой, средней и высокой экспозиции составили соответственно 2,03, 2,85 и 3,64 при сравнении с пациентами, не использовавшими системные стероиды. Даже низкие кумулятивные дозы СГКС (500 мг по преднизолону) дозозависимо были связаны с повышенным риском возникновения осложнений, обращений за нетложной помощью и летальных исходов [250]. Короткие курсы СГКС у больных астмой, когда их число превышает 4 в течение года, значительно повышают риск нежелательных явлений и осложнений [277]. Лечение связанных с СГКС осложнений повлекло за собой увеличение ежегодных расходов здравоохранения с \$2712 у стероид-независимых больных до \$8560 [59]. У пациентов до 60 лет больше шансов для развития широкого спектра нежелательных явлений при использовании СГКС [59]. Данные 20-летнего проспективного исследования в рутинной практике показали, что прием системных стероидов был связан с избыточным риском смертности у больных ТБА [268]. Актуальным представляется

использование таких стратегий и препаратов для лечения тяжелой астмы, которые позволили бы снизить дозу или полностью отменить СГКС.

Относительно недавно стали выделять БА с ФО ДП и астму в сочетании с ХОБЛ. В международном руководстве по БА GINA в 2014 году появилась отдельная глава, посвященная синдрому перекреста БА и ХОБЛ. В руководстве GOLD рассматривается сочетание ХОБЛ и астмы как одновременное наличие двух заболеваний. В практической работе до настоящего времени у ряда врачей имеется определенная путаница между понятиями астмы с ФО, БА в сочетании с ХОБЛ и изолированной ХОБЛ. У пациентов, страдающих астмой с ФО, нередко ошибочно диагностируется ХОБЛ, несмотря на возможное отсутствие в анамнезе курения или воздействия поллютантов.

БА с фиксированной обструкцией ДП. Данный феномен привлекает внимание уже более четырех десятилетий и в последних версиях международных и российских рекомендаций по диагностике и ведению больных БА эту форму болезни предлагается обозначать в качестве отдельного фенотипа [19, 201, 322]. Согласно результатам бронхолитического теста (тест считается положительным при увеличении $ОФВ_1$ на $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл от исходного уровня) для многих пациентов с астмой характерны обратимые нарушения бронхиальной проходимости [201]. У части больных БА выявляется ФО ДП, при которой после ингаляции бронхолитика не отмечается нормализации соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$) и тем самым демонстрируется определенное сходство с персистирующей бронхиальной обструкцией при ХОБЛ [195, 322, 340]. Частота ФО выше у пациентов с ТБА и чаще выявляется у пожилых больных, с длительным стажем астмы [322]. Установлено, что примерно у 1/3 пациентов с ФО имелся положительный ответ на бронхолитик и возможно, что пациенты с ФО при наличии или отсутствии ответа на бронхолитик представляют два разных подтипа БА с ФО, с разными механизмами возникновения и различным прогнозом [274]. Признается, что БА с необратимой или фиксированной бронхиальной обструкцией клинически характеризуется более тяжелым течением, сложна для лечения и связана с ускоренным снижением функции легких и риском смертельного исхода.

Имеющаяся ФО у пациентов с БА нередко препятствует достижению контроля астмы, даже несмотря на применение высоких доз ИГКС [45].

Ремоделирование ДП считается в настоящее время основным механизмом развития ФО и включает в себя широкий перечень патофизиологических и структурных изменений, включая утолщение ретикулярной пластинки, гиперплазию слизистых желез, увеличение васкуляризации и утолщение слоя гладкомышечных клеток вследствие гиперплазии, гипертрофии и/или увеличения объема внеклеточного матрикса [231]. Эти изменения последовательно приводят к утолщению стенки ДП и сужению их просвета, при этом снижается и растяжимость ДП. Ремоделирование ДП присутствует при легкой, и при среднетяжелой астме, но наиболее выраженные изменения отмечаются при тяжелом течении заболевания [322]. Исследования с использованием данных компьютерной томографии (КТ) показали, что толщина стенки ДП повышается у пациентов с ФО по сравнению с больными без ФО. В ряде работ было продемонстрировано влияние ремоделирования ДП на формирование обструкции и функцию легких при БА [62, 76, 311]. Некоторые авторы считают, что при астме с ФО увеличение сопротивления в дистальных ДП возникает вследствие и ремоделирования ДП, и снижения эластической отдачи легкого, аналогично происходящему при ХОБЛ, связанной с курением [196].

Воспаление ДП (преимущественно эозинофильное) при БА влияет на толщину стенки бронха и затрагивает пространство снаружи от стенки бронха, и окружающую альвеолярную ткань [65, 362]. Содержание протеолитических ферментов, таких как матричные металлопротеиназы (ММП), повышается в толще стенки бронха и перибронхиальной паренхиме при фатальной астме и при ТБА [139, 258, 362]. Уровень циркулирующих ММП также возрастает во время обострений астмы и более высокие их уровни ассоциированы с более тяжелой обструкцией ДП [218]. При длительном наблюдении больных астмой (медиана 8 лет) было выявлено по меньшей мере 2 различных эндотипа ФО: пациенты с вновь возникшей ФО, у которых исходно отмечалось более высокое содержание эозинофилов в мокроте и более выраженное снижение ОФВ₁, а также больные с

персистирующей ФО с нейтрофильным воспалением в мокроте, ремоделированием ДП и низким, но стабильным $ОФВ_1$ [76]. В нескольких исследованиях нейтрофильное воспаление было ассоциировано с развитием ФО у пациентов без астмы, а также при среднетяжелой и тяжелой астме [76, 219]. В то же время в некоторых исследованиях с использованием КТ не было отмечено связи между эозинофильными или нейтрофильными маркерами и ремоделированием ДП или паренхимы легкого [283]. Известно, что при БА раннее назначение ИГКС, уменьшающих выраженность эозинофильного воспаления, предотвращает потерю легочной функции [171]. Кроме воспаления, патогенез формирования ФО при БА может включать старение легких, раннее снижение функции легких, а также генетику, воздействие поллютантов, использование стероидов, курение, частые обострения и другие факторы.

ФО ДП при астме чаще выявляется у пожилых пациентов и процесс старения может быть дополнительным или синергичным фактором для формирования ФО. У некурящих пациентов с ФО ДП выявлена отрицательная связь отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ с возрастом [252]. Функция легких снижается с возрастом благодаря уменьшению эластической отдачи и возрастанию легочного комплайенса, из-за уменьшения числа эластических волокон в альвеолярном пространстве и протоках, расширению воздушного пространства [360, 369].

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что дефицит легочной функции в раннем возрасте потенциально будет влиять на функцию легких в течение жизни и у части пациентов разовьется необратимая обструкция ДП [60]. У наблюдавшихся более 20 лет больных БА было выявлено, что исходно низкая функция легких ($ОФВ_1$) и меньшая обратимость в пробе с бронхолитиком предрасполагали к развитию ФО [323]. В другом долгосрочном исследовании пациентов с детской астмой показано, что сниженная функция легких в начале наблюдения была самым сильным предиктором нарушения функции легких в дальнейшем [285]. Большой прирост $ОФВ_1$ в пробе с бронхолитиком и длительный прием оральных ГКС у некурящих взрослых с БА были ассоциированы с наличием ФО через 10 лет. Выявленные в долгосрочных исследованиях факторы риска

указывают на гетерогенность процессов формирования ФО, от возможных внутриутробных воздействий и через весь период детства, что проявлялось нарушением нормальных физиологических процессов (положительный ответ на бронхолитик, БГР) [203]. Показана связь снижения функции легких и развития ФО с генетикой, использованием стероидов, воздействием поллютантов и курения, частыми обострениями и вирусными инфекциями и эти факторы могут вносить свой вклад или модифицировать процессы воспаления и ремоделирования дыхательных путей и паренхимы легких у пациентов с БА и ФО [335]. С целью разработки новых мишеней для терапии астмы и предотвращения формирования ФО необходимо достичь понимания механизмов легочного ремоделирования, одним из которых является известное эозинофильное воспаление ДП.

Общепринятое лечение астмы с помощью ИГКС и бронхолитиков эффективно в лечении пациентов с ФО и эозинофильным воспалением ДП, но неспособно предотвратить возникновение необратимой обструкции и вызвать обратное развитие уже сформировавшихся изменений. В определенной степени это связано с поздним выявлением ФО, когда уже произошли необратимые изменения/разрушения в легких и ДП, а также с тем, что лечение астмы нацелено на воспалительный процесс. Новый класс препаратов ГИБТ, мишенью которого является преимущественно аллергическое и эозинофильное воспаление, также, видимо, имеет ограниченный эффект относительно сформировавшейся ФО. Омализумаб уменьшает частоту обострений астмы, но практически не улучшает функцию легких при наличии ФО [274]. Обнадёживающими можно считать результаты множества экспериментальных и клинических работ, посвященных предотвращению ремоделирования ДП у больных астмой и болезнью-модифицирующем действию омализумаба. В экспериментальных работах на мышах, получавших аллергены клещей домашней пыли, было показано уменьшение воспаления в ДП (анализ мокроты) и толщины БМ (морфологическое исследование) при использовании анти-IgE-терапии [287]. Через год лечения омализумабом у одиннадцати больных аллергической ТБА при использовании световой микроскопии отмечено существенное снижение толщины БМ и

количества эозинофилов в толще стенки бронхов [275]. В условиях рутинной клинической практики были получены сходные данные [199, 293]. В 16-недельном проекте с использованием КТ легких выявлено, что лечение омализумабом значительно уменьшало толщину стенки и увеличивало просвет бронхов ($p < 0,01$), существенно снизилась эозинофилия мокроты ($p < 0,01$); при этом отмечено увеличение ОФВ₁ в среднем на 200 мл и улучшение КЖ больных [210]. В более длительном исследовании (48 недель терапии омализумабом, 31 пациент с ТБА) после лечения изменились КТ-параметры бронхов: уменьшилась толщина стенки и увеличился их просвет; при этом произошло снижение уровня FeNO и эозинофилии мокроты [138]. В экспериментальных работах было показано, что IgE может влиять на гладкомышечные клетки бронхов, способствуя их дифференцировке и усилению бронхоспазма; этот процесс успешно предотвращался путем предварительной инкубации с омализумабом [329]. МАТ против ИЛ-5 или рецепторов к ИЛ-5 снижают частоту обострений и выраженность симптомов у пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, влияние на ОФВ₁ при этом варьируемо [93, 265, 371]. Улучшение клинических исходов отмечено как у пациентов с ФО, так и без нее [94], при этом у исходно имевших ФО больных прирост показателей спирометрии, уменьшение частоты обострений и выраженности симптомов, а также другие клинически значимые исходы были более выражены. МАТ против ИЛ-4 и ИЛ-13 в силу особенностей механизма их действия потенциально могут влиять на процесс ремоделирования ДП [48].

Соответственно, в ряде работ изучались факторы риска формирования ФО ДП, включая длительные наблюдения с анализом демографических и функциональных характеристик больных, маркеров воспаления ДП и проводимой терапии [52, 194, 195, 197, 203, 290, 321, 322, 323, 336]. Оценивалось влияние наличия необратимой обструкции на клинически значимые исходы (снижение функции легких, частота обострений) [195]. Обозначены отдельные факторы, препятствующие формированию и прогрессированию ФО: достижение оптимального контроля астмы, прекращение курения и адекватная противовоспалительная терапия [340]. В то же время частота ФО у больных БА,

клиническое течение и причины формирования этого явления пока исследованы недостаточно, как и возможности лечения таких пациентов, включая ГИБТ.

ТБА в сочетании с ХОБЛ. Известно, что и БА, и ХОБЛ являются распространенными хроническими бронхолегочными болезнями, которыми страдают миллионы людей во всем мире [203]. Оба заболевания характеризуются хроническим воспалением ДП и могут сосуществовать у одного пациента. Такое сочетание может присутствовать примерно у $\frac{1}{4}$ (от 10% до 40%) пациентов с ХОБЛ и у $\frac{1}{5}$ (от 15% до 35%) больных астмой [84]. Концепция перекреста ХОБЛ и астмы не является новой и восходит к предложенной D.Orie в 1961 г. «Голландской гипотезе», в которой признается одновременное сосуществование биологических, физиологических и клинических черт астмы и ХОБЛ у некоторых пациентов [356]. В 2014 году был опубликован совместный документ GINA и Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), посвященный синдрому перекреста астмы и ХОБЛ (asthma COPD overlap syndrome – ACOS). В 2016 году по результатам панельной дискуссии глобальных экспертов стран западной европы, азии и северной америки предложены большие и малые критерии синдрома перекреста. Большие критерии: 1. Персистирующее ограничение воздушного потока (постбронходилатационное отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ или нижнего предела нормальности (НПН)) у людей ≥ 40 лет; 2. Наличие не менее 10 пачко-лет курения табака или эквивалентного воздействия внешних или домашних поллютантов (например, использование биотоплива); 3. документированный анамнез астмы с дебютом до 40 лет или прирост в пробе с бронхолитиком ≥ 400 мл по $ОФВ_1$. Малые критерии: 1. Документированный анамнез атопии или АР. 2. Прирост в пробе с бронхолитиком по $ОФВ_1 \geq 200$ мл и 12% при двух и более измерениях и 3. Абсолютное количество ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл [380]. Сочетание астмы и ХОБЛ признавалось при наличии трех больших критериев и одного малого и, благодаря включению данных спирометрии и ЭОЗ, данное определение было объективным и применимым в клинической практике.

Затем слово «синдром» было убрано и для обозначения одновременного наличия БА и ХОБЛ в медицинской литературе применялся термин перекрест

астма-ХОБЛ (asthma-COPD overlap, ACO), но отношение к этому термину противоречиво. В международном документе GINA ACO описывается как состояние с персистирующим ограничением воздушного потока, при котором у пациента одновременно присутствуют некоторые признаки астмы и некоторые черты ХОБЛ [201]. В другом руководстве GOLD более не поддерживается термин перекреста астма-ХОБЛ, однако подчеркивается, что астма и ХОБЛ – это разные заболевания, которые могут одновременно присутствовать у одного больного и иметь общие клинические характеристики [202]. Большинство этих черт, включая симптомы и выявляемое ограничение воздушного потока, не позволяют четко дифференцировать эти два заболевания, что, тем не менее, является очень важной задачей, поскольку подходы к лечению могут отличаться. Для терапии пациентов с ТБА, которая остается неконтролируемой при условии хорошего комплайенса пациента к оптимизированному максимальному объему терапии либо требует высоких доз ИГКС для удержания контроля, в настоящее время предлагается использовать 6 (в РФ – 5) препаратов ГИБТ. Три препарата из этой группы (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб) показаны при тяжелой астме с эозинофильным фенотипом. Однако и при ХОБЛ у ряда пациентов выявляется эозинофильное воспаление ДП, которое является важным драйвером прогрессии заболевания, поскольку повышенное количество ЭОЗ ассоциируется с повышенным риском обострений [104]. У пациента при сочетании астмы и ХОБЛ обязательно должны присутствовать необратимое ограничение воздушного потока, значительное воздействие курения или других повреждающих частиц или газов, а также выявляться черты, характерные для астмы [375]. Больные с одновременным наличием БА и ХОБЛ характеризуются повышенной обратимостью обструкции, эозинофильным воспалением ДП и системным воспалением, а также лучшим ответом на ИГКС по сравнению с пациентами, страдающими только ХОБЛ. При сочетании этих двух болезней у больных чаще отмечаются обострения, более выражена одышка и свистящие хрипы, но кашель и продукция мокроты не нарастают по сравнению с изолированной ХОБЛ [84]. При изучении цитокинов сыворотки крови было получено, что для перекреста БА и ХОБЛ ИЛ-8 был

высокочувствительным, а фактор роста эндотелия сосудов А (VEGFA) – высокоспецифичным маркером и оба они коррелировали с величиной $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ [330]. Существенную помощь в выявлении пациентов с сочетанием астмы и ХОБЛ могут оказать методы визуализации легочной ткани (мультидетекторная КТ с задержкой дыхания на глубоком вдохе в положении больного лежа на спине) и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO), предоставляющее информацию о состоянии зоны газообмена (альвеол) для выявления черт ХОБЛ. Перспективным диагностическим инструментом при сочетании БА и ХОБЛ может служить FeNO и в рекомендациях японского респираторного общества перечисленные критерии предлагается дополнять объективными данными: результатами КТ (эмфизема), диффузионной способностью легких ($<0,8$) и FeNO (>35 ppb) [223, 383]. Долгосрочный прогноз при сочетании астмы и ХОБЛ неоднозначен. В популяционных исследованиях сообщалась о повышенной смертности у таких пациентов, но большая часть когортных исследований приводит данные о более низкой смертности при сочетании БА и ХОБЛ при сравнении с ХОБЛ (но не с астмой), что объясняется лучшим ответом на проводимое лечение [375].

1.6.1. Стабильность фенотипов тяжелой бронхиальной астмы

Многие авторы занимались изучением изменчивости астмы во времени и признано, что БА не является заболеванием со стабильным течением, у пациентов может присутствовать значительная вариабельность симптомов и других паттернов заболевания [132]. В европейском исследовании BIOAIR в когорте взрослых больных БА в течение одного года изучались определенные при помощи биомаркеров или функциональных показателей фенотипы и получено, что на их вариабельность не влияли изменение дозы СГКС или ИГКС, а также число обострений [342]. Низкую стабильность (51,4%) при ТБА показали все исходно повышенные маркеры (эозинофилы, нейтрофилы, FeNO), хорошую стабильность

продемонстрировали функциональные характеристики (ОФВ₁), КЖ и контроль астмы (70%). Соответственно, при определении фенотипов астмы нужно учитывать определенные флюктуации показателей функции легких, биомаркеров и контроля астмы и выполнять их повторные измерения [342].

При исследовании стабильности выделенных на основе статистических кластеров фенотипов астмы с интервалом в 10 лет были обследованы более 3 тысяч взрослых пациентов с БА [346]. Средний возраст составил 36 лет, у 45% больных ОФВ₁ был <80% должного, БГР определялась у 41%, симптомы астмы в течение предыдущего года присутствовали у 1/3 пациентов, у 55% пациентов астма дебютировала во взрослом возрасте и относительно небольшая часть больных имела тяжелое течение болезни. С учетом 9 переменных было выделено 7 фенотипов астмы, основанных на выраженности симптомов, наличии атопии и функции легких. ТБА была представлена в следующих статистических кластерах: астма неаллергическая, много симптомов, получают лечение (8-12% больных) и фенотип аллергической астмы с выраженными симптомами, получают лечение, имеют БГР и частую сенсibilизацию к аэроаллергенам (18-14% пациентов). Стабильность фенотипов составила 54-88%. Нарастание выраженности симптомов чаще отмечалось при неаллергической астме. Частота аллергической астмы (наличие сенсibilизации, уровень общего IgE более 100 МЕ/мл) была преимущественно стабильна. Стабильность тяжелой аллергической астмы, в том числе при использовании современной терапии, изучена недостаточно.

Атопический (аллергический) фенотип стабилен в течение детства, а также нередко и в течение взрослой жизни, поскольку является генетически обусловленным. Но суррогатные маркеры атопии могут меняться в течение жизни индивидуума. С помощью существующих методов выявления атопии (общий и специфический IgE крови, кожные прик-тесты) на первом году жизни она подтверждается нечасто и до 3-х летнего возраста отсутствует корреляция между симптомами (свистящие хрипы) и уровнем IgE в сыворотке крови [132]. Уровень IgE нарастает до 20 лет, остается стабильным в 20-50 лет, а затем существенно

снижается и выходит на плато после 60 лет; БГР повышается в детстве и снижается с возрастом [339].

Фенотип с ФО ДП, особенно при ТБА, представляется стабильным, поскольку связан с уже произошедшим ремоделированием в стенке бронха. Тем не менее, ввиду появления новых методов лечения ТБА (например, бронхиальная термопластика) и нового класса препаратов (ГИБТ) вопрос о стабильности ФО при тяжелом течении астмы представляется актуальным.

Стабильность гормонозависимой астмы. В течение последних десятилетий частота гормонозависимой тяжелой бронхиальной астмы (ГЗТБА) существенно снизилась, что связано с появлением новых эффективных методов лечения (ИГКС, ИГКС/ДДБА, ГИБТ). На фоне лечения препаратами МАТ по результатам КИ удается примерно в 50% случаев снизить дозу СГКС или полностью от них отказаться, результаты исследований в рутинной клинической практике подтверждают эти выводы, но требуется дальнейшее изучение вопроса [58, 141, 174, 279].

Соответственно, частота и стабильность встречающихся в повседневной клинической практике эндотипов и фенотипов ТБА изучены пока недостаточно.

1.7. Проблемы коморбидности у больных тяжелой бронхиальной астмой

Согласно данным обзора 2017 года, частота сопутствующего хронического риносинусита с полипами и без них при тяжелой астме составляет до 50%, АР/конъюнктивита – 70%, дисфункции голосовых связок – 32-50%, тревожных расстройств и депрессии – 4-17%, синдрома обструктивного апноэ сна – 31%, ГЭРБ – 17-74%, ожирения – 37%, бронхоэктазов – до 25%, аллергического бронхолегочного аспергиллеза – 1-2% [291]. Имеющиеся коморбидные заболевания у больных ТБА условно можно сгруппировать: 1 группа – связанные с имеющимся Т2-воспалением (АР, атопический дерматит, назальный полипоз и хронический риносинусит); 2 группа – потенциально связанные с применением

СГКС (ожирение, артериальная гипертензия, диабет, остеопороз, синдром обструктивного апноэ сна) и 3 группа – заболевания, с которыми приходится дифференцировать тяжелую астму и которые могут с ней сочетаться (дисфункция голосовых связок, ХОБЛ, ГЭРБ, бронхоэктазы и др.).

Наличие сопутствующей патологии затрудняет дифференциальную диагностику ТБА, часто изменяет ее типичную клиническую картину, делает более сложным достижение контроля и вносит существенный вклад в развитие обострений. Для взрослых пациентов такими заболеваниями являются ХОБЛ, хронический риносинусит и назальный полипоз, наличие гиперчувствительности к аспирину, ГЭРБ, бронхоэктазы, легочные эозинофилии и ряд других, а также АР и атопический дерматит [374]. Частота сопутствующей ХОБЛ при астме составляет от 15 до 32% и общепризнано, что наличие такого сочетания сопровождается более выраженными симптомами и частым возникновением обострений, более высоким риском летального исхода и скоростью снижения показателей функции дыхания; такие пациенты имеют низкое КЖ и более высокую потребность в ресурсах здравоохранения, - по сравнению с изолированными БА или ХОБЛ [211, 201]. Хронический риносинусит (отношение шансов: 4) и повышенный ИМТ (отношение шансов: 1.1), а также дисфункция голосовых связок были независимыми факторами риска развития обострений ТБА, более низкого контроля симптомов и КЖ [136].

Каждое из имеющихся коморбидных заболеваний требует специфического подхода к диагностике и, как правило, отдельной терапии. В практической работе необходимо систематически оценивать пациентов с ТБА на наличие сопутствующей патологии и проводить ее лечение. Важно отличать истинно тяжелую астму от трудной для лечения астмы, где плохой контроль симптомов связан с имеющимися коморбидными заболеваниями и состояниями. Для адекватной оценки и обследования таких пациентов требуется мультидисциплинарный подход, предпочтительно осуществляемый в условиях специализированного центра. Актуальным представляется дальнейшее выявление

связей отдельных коморбидных заболеваний со специфическими фенотипами ТБА, что позволит применять оптимизированное лечение у таких пациентов.

1.8. Современная терапия тяжелой бронхиальной астмы

Согласно основанной на контроле современной ступенчатой терапии астмы, у находящихся на 5 ступени пациентов с ТБА базисной терапией являются комбинированные препараты с высокими дозами ИГКС/ДДБА [9, 11, 19, 201]. Дополнительно могут быть использованы ДДХЛ, ГИБТ, СГКС, макролидные антибиотики, а также метод бронхиальной термопластики [1, 7, 35, 36, 42]. Разработанная в последние годы концепция лечения БА единым ингалятором предполагает при среднетяжелой БА и ТБА использование комбинации ИГКС/формотерол для купирования симптомов в сочетании с поддерживающей терапией этой же комбинацией, в отличие от приема «по потребности» при легкой БА [8, 13, 15]. Из отдельных ДДХЛ в дополнение к ИГКС/ДДБА при ТБА возможно применение тиотропия. В практическую работу активно входят фиксированные «тройные» комбинации ДДХЛ/ДДБА/ИГКС: умеклидиния бромид/вилантерол/флутиказона фуруат, гликопиррония бромид/ формотерол/ беклометазона пропионат, гликопиррония бромид/индакатерол/ мометазон) и было продемонстрировано, что данный подход снижает число обострений ТБА, улучшает контроль заболевания и показатели функции легких [176, 272, 338]. Применение в лечении БА препаратов МАТ, направленных против основных цитокинов Т2-воспаления (ГИБТ) является относительно новым направлением; для выбора конкретного препарата необходимо выполнить фенотипирование больных, учитывающее клинические данные и уровни биомаркеров. Для достижения максимального эффекта и снижения неоправданных затрат на дорогостоящие методы лечения рекомендуется проводить обследование и отбор пациентов для ГИБТ в специализированных центрах, врачи которых имеют опыт работы с пациентами с ТБА и с препаратами МАТ.

Длительное применение СГКС используется у части больных ТБА как крайняя мера и только при недостаточной эффективности высоких доз ИГКС в сочетании с другими контролирующими препаратами и неэффективности (либо недоступности) препаратов ГИБТ. Для достижения контроля астмы назначаются низкие дозы СГКС: преднизолон, по возможности, не более 7,5 мг/сут или эквивалентная доза другого СГКС. Основная проблема такой терапии состоит в часто возникающих разноплановых побочных эффектах, которые могут привести к инвалидизации пациента. Благодаря широкому использованию ИГКС и внедрением в повседневную врачебную практику нового класса препаратов ГИБТ длительное применение СГКС у больных ТБА в последнее время используется намного реже. Среди дополнительных способов лечения ТБА вне зависимости от воспалительного фенотипа может быть рекомендован длительный (не менее 6 месяцев) прием обладающего противовоспалительным и иммуномодулирующим действием макролидного антибиотика азитромицина. В КИ выявлено, что длительный прием азитромицина снижает частоту обострений астмы, однако данный подход не показан для повседневной клинической практики ввиду возможной селекции резистентных микроорганизмов, а также в связи с развитием побочных эффектов у части больных (снижение слуха, возможные сердечно-сосудистые события и другие) [166]. Для лечения резистентной к терапии ТБА разработан метод бронхиальной термопластики, принципом действия которого является уменьшение массы гиперплазированных и гипертрофированных гладкомышечных клеток в ДП, которое достигается при введении через бронхоскоп радиочастотного катетера и нагревании бронхов до 65°C. Использование данного метода не оказывало влияния на контроль астмы, но приводило к уменьшению числа обострений и улучшению КЖ больных [110].

Активно изучаются новые биологические молекулы, способные улучшать клинически значимые исходы у больных БА. Во многих странах уже зарегистрирован анти-ТСЛП (тезепелумаб), который можно использовать при ТБА независимо от уровня маркеров Т2-воспаления (ЭОЗ, FeNO или наличия аллергии), то есть при Т2- и не-Т2-астме [348]. Продолжаются исследования с антагонистами

ИЛ-33 и рецептора ИЛ-33 и другими МАТ; проводится активное изучение «малых молекул», направленных против основных медиаторов воспаления, в том числе для ингаляционного использования [74, 175].

1.8.1. Иммунобиологическая терапия в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой

Препараты ГИБТ внесены в ступенчатую терапию БА (используются на пятой ступени), зарегистрированы в Российской Федерации и во многих странах мира [19, 201]. При Т2-эндотипе ТБА в клинической практике врачей в нашей стране применяются 5 препаратов: омализумаб (гуманизированные МАТ к IgE), меполизумаб и реслизумаб (гуманизированные МАТ к ИЛ-5), бенрализумаб (гуманизированные МАТ к рецепторам ИЛ-5) и дупилумаб (полностью человеческие МАТ к α -цепи рецептора ИЛ-4 - анти-ИЛ-4/ ИЛ-13).

Алгоритмы дифференцированного назначения анти-IgE, анти-ИЛ-5 и анти-ИЛ-4/ ИЛ-13-препаратов активно разрабатывались в последние годы [19, 39, 114, 201]. МАТ для лечения ТБА уменьшают частоту обострений, улучшают контроль заболевания и КЖ пациентов, повышают показатели легочной функции; при ГЗТБА они снижают потребность в СГКС [74, 96, 158, 162, 246, 259]. Помимо БА, вышеперечисленные препараты ГИБТ имеют и другие показания для назначения: тяжелое течение АР (омализумаб), назальный полипоз (дупилумаб, омализумаб, меполизумаб), атопический дерматит (дупилумаб), хроническая идиопатическая крапивница (омализумаб), узловатая чесуха (дупилумаб), эозинофильный эзофагит (дупилумаб), гиперэозинофильный синдром и эозинофильный грануломатоз с полиангиитом (меполизумаб). Согласно данным итальянского регистра, 64,5% больных ТБА получают препараты МАТ, в том числе 36% - против ИЛ-5 или его рецепторов [333]. В нашей стране частота использования ГИБТ по данным общероссийского регистра пациентов с ТБА составляет 10,6% [6].

Омализумаб (Ксолар, Генолар) исторически явился первым (используется в мире уже более двух десятков лет, в РФ препарат был зарегистрирован в 2007 году) таргетным препаратом для лечения больных с atopической астмой, у которых не удавалось достичь контроля с помощью стандартной базисной терапии. Препарат получают при помощи генно-инженерных методов в культуре клеток млекопитающих в результате синтеза гуманизированных МАТ. Омализумаб (IgG1к антитело) содержит человеческую структурную основу (95%) с 5% определяющими комплементарность и связывающими IgE участков мышиного антитела. Омализумаб представляет анти-IgE-терапию. Механизм его действия состоит в соединении с рецептор-связывающей частью свободного IgE, который находится в крови и тем самым предотвращается его связывание с Fc-фрагментом на эффекторных клетках (базофилах, тучных клетках и других); при этом не оказываются воздействия на уже фиксированный на клетках IgE. В результате омализумаб убирает IgE из системного кровотока, не вызывая дегрануляции тучных клеток. Уменьшение содержания циркулирующего IgE ведет к уменьшению экспрессии высокоаффинных IgE-рецепторов (FcεRI) на поверхности эффекторных клеток: базофилов, тучных клеток, дендритных клеток и ряда других, что приводит к усилению эффекта омализумаба [157].

Выявлено, что омализумаб успешно подавлял процессы как ранней, так и поздней фазы аллергического ответа; за 16 недель лечения пациентов с atopической астмой показано выраженное ($p=0,001$) уменьшение числа тучных клеток (R. Djukanović и соавторы, 2004 г.) и эозинофилов (E.L. Van Rensen и соавторы, 2009 г.) в подслизистом слое бронхов относительно первоначального значения ($p=0,001$) и плацебо ($p=0,01$) [172, 184]. При терапии омализумабом больных atopической астмой (по данным биопсии после бронхопровокационного теста) отмечено снижение числа активированных эозинофилов в мокроте и в толще стенки бронха и нарастание интенсивности апоптоза эозинофилов, но не выявлено воздействия на БГР [167]. Известно, что вирусные инфекции являются одним из основных триггеров развития обострений астмы, в том числе при atopическом фенотипе. При связывании IgE омализумабом и последующем уменьшении

плотности высокоаффинных Fcε на дендритных клетках происходит восстановление синтеза интерферона-α, что способствует подавлению вирус-индуцированных обострений БА [26]. Было показано, что инокуляция риновирусом при экспериментальной риновирусной инфекции приводила к снижению функции легких и увеличению уровня ЭОЗ и FeNO у пациентов с atopической БА, причем в большей степени у больных с исходно более высоким уровнем общего IgE. В этой работе после введения риновируса в острой фазе вирусной инфекции (особенно в первые 4 дня) анти-IgE-терапия выражено улучшала симптомы заболевания и функцию легких, способствовала снижению ЭОЗ, а через 8 недель получавшие омализумаб больные имели лучший контроль БА и значительно более низкий FeNO по сравнению с плацебо [373].

Открытым остается вопрос о влиянии омализумаба на модификацию естественного течения астмы. В выполненном M.D.C. Vennera и соавторами (2018 г.) открытым проспективном исследовании 49 больных было получено, что после 6-летнего курса лечения омализумабом в 60% случаев контроль астмы сохранялся в течение 4 лет после отмены препарата [161]. Исследование реальной практики во Франции, в которое были включены 16750 взрослых пациентов, получавших омализумаб с медианой длительности 51 месяцев и прекративших его при достижении стойкого контроля астмы, показало, что через 1, 2 и 3 года контролируемые остаются 70%, 39% и 24% больных, соответственно [304].

В ретроспективном исследовании реальной клинической практики, выполненном в Италии, изучалась эффективность омализумаба у больных БА в зависимости от возраста начала терапии (18-39 лет, 40-64 года и \geq 65 лет) и показано, что препарат улучшал клинические исходы во всех возрастных группах, но величина эффекта среди более старших пациентов была ниже [170].

В плане безопасности омализумаба известно, что препарат образует с IgE неактивные комплексы, которые не активируют систему комплемента, не обладают значимой иммуногенностью и не накапливаются в органах и тканях. В настоящее время продолжают аккумулироваться данные по использованию ГИБТ при неконтролируемой БА во время беременности и лактации; безопасность данного

вида лечения убедительно показана для омализумаба [99]. В мире накоплен большой опыт применения омализумаба в реальной клинической практике, вплоть до 9-летнего непрерывного использования препарата, убедительно показана его эффективность, хорошая переносимость и безопасность [130, 244, 303, 359]. Появляются публикации о возможности совместного использования омализумаба с методом АСИТ клещами домашней пыли у больных астмой, что существенно повышает эффективность лечения [55]. Оптимальная продолжительность лечения данным препаратом, как, впрочем, и другими препаратами ГИБТ, остается неопределенной. Последующие исследования призваны дать ответ на этот актуальный вопрос.

Таким образом, согласно данным многочисленных КИ и работ, выполненных в условиях реальной практики, лечение больных астмой омализумабом приводит к уменьшению выраженности симптомов заболевания, улучшению функции легких и качества жизни пациентов, снижению частоты обострений и госпитализаций и при этом обладает высоким профилем безопасности, в том числе у беременных женщин с астмой.

Меполизумаб представляет собой полностью гуманизированное нейтрализующее (IgG1к) антитело к ИЛ-5. Препарат разрушает ИЛ-5 и препятствует связыванию этого цитокина с α -субъединицей IL-5R, тем самым препятствуя развитию эффектов ИЛ-5. Меполизумаб действует избирательно подавляя эозинофильное воспаление. После использования одной дозы препарат способен понижать число эозинофилов в мокроте на четыре недели, а в крови – на срок до шестнадцати недель [164]. Для пациентов с ГЗТБА, имеющих повышенные уровни эозинофилов мокроты и крови на фоне лечения СГКС, этот факт особенно важен и было показано, что пять введений меполизумаба значительно уменьшали число обострений астмы по сравнению с плацебо [264]. В работе Haldar P. и соавторов (2009 г.) годовое использование меполизумаба показало эффективность этого препарата в предотвращении обострений и улучшении КЖ у получавших высокие дозы ГКС больных эозинофильной ТБА [262].

В международном (13 стран) многоцентровом (81 центр) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании DREAM в течение года меполизумаб внутривенно получали более шестисот пациентов с тяжелой эозинофильной астмой и частыми обострениями. Была показана высокая эффективность препарата (снижение частоты обострений примерно на 50% в зависимости от дозы), продемонстрирована его хорошая переносимость; при этом впервые отмечено, что результат определялся уровнем ЭОЗ и не зависел от уровня общего IgE крови и/или наличия атопии [265]. Было показано, что снижение частоты обострений БА у получавших меполизумаб больных зависело от выраженности исходной эозинофилии крови: на 53% при уровне ЭОЗ \geq 150 клеток/мкл, на 61% при ЭОЗ \geq 300 клеток/мкл, на 68% при ЭОЗ \geq 400 клеток/мкл и на 73% при ЭОЗ \geq 500 клеток/мкл; параллельно уменьшению числа обострений происходило улучшение контроля астмы и КЖ больных [266]. В последующем у больных эозинофильной астмой выполнены исследования MENSA и SIRIUS, подтвердившие эффективность как внутривенного (снижение частоты обострений на 47%), так и подкожного (снижение частоты обострений на 53%) применения меполизумаба [266, 279]. В исследовании SIRIUS при изучении стероидсберегающего эффекта меполизумаба дозу СГКС удалось снизить на 50%; вероятность уменьшения суточной дозы СГКС была в 2,39 раза выше по сравнению с плацебо. Несмотря на снижение дозы СГКС, получавшие меполизумаб больные стали переносить меньше обострений и контроль астмы улучшился [279].

При совместном ретроспективном анализе результатов исследований DREAM и MENSA выявлена положительная корреляционная связь между исходным уровнем ЭОЗ и выраженностью ответа на терапию меполизумабом. Пороговое значение ЭОЗ, выше которого прогнозировался значимый ответ на лечение, составило 150 клеток/мкл. Таким образом, уровень ЭОЗ \geq 150 клеток/мкл может служить в качестве предиктора лучшего ответа на меполизумаб. Важно отметить, что этот уровень находится в диапазоне нормальных значений ЭОЗ. В настоящее время для назначения меполизумаба рассматривают не одно, а два пороговых значения: 1) Значение ЭОЗ \geq 300 клеток/мкл (как минимум в одном

анализе крови за предшествующий год) применяется для выявления потенциальных респондентов среди больных ТБА; 2) более низкий порог $\text{ЭОЗ} \geq 150$ клеток/мкл в момент инициации лечения меполизумабом применим для больных с ранее доказанной эозинофильной ТБА. Второй вариант используется, например, для зависимых от СГКС пациентов (у которых предполагается более низкий уровень ЭОЗ); порог $\text{ЭОЗ} \geq 150$ клеток/мкл в такой ситуации будет достаточно чувствительным [24, 279]. Post hoc метанализ исследований MENSA и MUSCA включил данные пациентов, получавших лицензированную дозу меполизумаба (100 мг подкожно) или плацебо. Было получено, что при уровне $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл, помимо снижения частоты обострений, также отмечалось значимое улучшение по всем вторичным конечным точкам (снижение числа обострений, требовавших госпитализации, увеличение доли пациентов без обострений, улучшение функции легких (ОФВ_1), контроля астмы ACQ-5 и качества жизни SGRQ), причем эффект лечения был более выражен при более высоком исходном уровне ЭОЗ [87].

В рандомизированных многоцентровых КИ III фазы был продемонстрирован хороший профиль безопасности меполизумаба: частота встречаемости нежелательных побочных эффектов практически не отличалась от плацебо. В исследовании MENSA показана хорошая переносимость и внутривенной, и подкожной формы препарата, за исключением частоты местных реакций, которая оказалась выше при подкожном введении и составила для меполизумаба 8% и 3% - для плацебо. Для оценки долгосрочной безопасности и иммуногенности меполизумаба были проведены два открытых дополнительных исследования COLUMBA и COSMOS. В годовой проект COSMOS включались пациенты с эозинофильной ТБА, которые до этого участвовали в проектах MENSA и SIRIUS. Показано, что частота развития обострений и суточная доза СГКС у ранее получавших меполизумаб пациентов была по-прежнему невысокой, что свидетельствует о долгосрочном и стабильном влиянии меполизумаба на эти основные клинически значимые исходы [246]. Полученные результаты по безопасности и иммуногенности меполизумаба при длительном подкожном введении были сопоставимы с данными исследований MENSA и SIRIUS. На фоне

использования меполизумаба не отмечалось случаев анафилаксии. Имуногенность препарата была достаточно низкой: антитела к меполизумабу определялись редко и в невысоких титрах, и эти титры с течением временем снижались; нейтрализующие антитела не выявлялись [246]. В многоцентровое открытое длительное (сроком до 4,5 лет) исследование COLUMBA включались пациенты, ранее участвовавшие в исследовании DREAM и у которых после длительного перерыва в лечении снова стали возникать обострения ТБА [71]. При возобновлении использования меполизумаба препарат был по-прежнему эффективен и на фоне стабильно пониженных ЭОЗ было продемонстрировано постепенное сокращение числа обострений астмы (у 1/3 пациентов обострений астмы не было в течение всего периода наблюдения), а также стойкое улучшение контроля симптомов [71]. Показатели безопасности и иммуногенности были сопоставимы с данными ранее проведенных рандомизированных КИ и исследования COSMOS, а также при повторном назначении и продолжительном лечении меполизумабом в проекте COLUMBA.

Опубликованы данные глобального обсервационного когортного исследования реальной практики REALITI-A, в котором анализировались данные пациентов с астмой после первичного назначения меполизумаба [308]. В течение первого года лечения частота обострений снизилась на 69% (с 4,63 до 1,43 на пациента в год), на 77% уменьшилась потребность в оказании неотложной помощи и госпитализациях (с 1,14 до 0,27 на пациента в год). Обострения отсутствовали у 48% пациентов в течение первого года применения меполизумаба, тогда как в течение предшествующих 12 месяцев только у 7% больных не было обострений. У 159 пациентов с гормонозависимой ТБА медиана суточной дозы СГКС уменьшилась с 10,0 мг до 5,0 мг примерно через полгода и не повышалась до конца года. В исследованиях реальной практики также были подтверждены данные КИ, что эффекты меполизумаба в отношении улучшения функции легких, уменьшения числа обострений, количества ЭОЗ, уровня FeNO, доли пациентов с отменой/снижением дозы КДБА и СГКС не различались для больных с аллергической и неаллергической эозинофильной ТБА [263]. В исследовании

OSMO после переключения на меполизумаб больных с недостаточным ответом на омализумаб, независимо от исходных характеристик и практически у всех пациентов отмечалось улучшение как минимум по одному из четырех значимых клинических исходов (контроль астмы, качество жизни SGRQ, функция легких или количество обострений) [91].

Таким образом, у больных эозинофильной ТБА терапия меполизумабом является эффективной и при долгосрочном применении препарата эффект не уменьшается; при этом стабильно сохраняются хорошая переносимость и безопасность. Меполизумаб зарегистрирован в России, европейских странах и США и включен в национальные и международные рекомендации на 5 ступени терапии астмы - в качестве дополнительной терапии. Предполагается, что получающий меполизумаб пациент будет наблюдаться врачом, имеющим опыт ведения больных ТБА, и врач будет регулярно оценивать эффективность лечения и обоснованность его продолжения, - по меньшей мере, ежегодно, с учетом степени тяжести заболевания и наличия обострений.

Реслизумаб (анти-ИЛ-5-антитело) (IgG4к) имеет высокое сродство к α -субъединице ИЛ-5 и, связываясь с этим цитокином, приводит к торможению созревания, пролиферации, накоплению и выживаемости эозинофилов в ДП и снижению их уровня в крови. В исследованиях *in vitro* сродство к ИЛ-5 у реслизумаба было примерно в 20 раз выше, чем у меполизумаба, что обеспечивает высокую скорость связывания ИЛ-5 [378]. Реслизумаб производится в виде концентрата для последующего приготовления раствора для внутривенного введения, что обеспечивает быстрое начало действия препарата.

Оценка эффективности и безопасности реслизумаба была проведена в программе BREATH у 978 пациентов 12-75 лет с неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой эозинофильной ($\text{ЭОЗ} \geq 400$ кл/мкл) астмой. Данная программа включила 4 многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых КИ III фазы с открытым продолжением до 2 лет. Реслизумаб в дозе 3 мг/кг массы тела или плацебо назначались внутривенно на 16–52 нед в качестве дополнительного лечения у пациентов с базисной терапией ИГКС. Получено, что реслизумаб на 54%

снижает частоту обострений БА, через 4 нед улучшает показатели функции легких, контроль астмы и качество жизни больных, а также уменьшает уровень ЭОЗ [248, 316, 317]. Результаты двух годичных проектов показали, что у пациентов с дебютом заболевания в возрасте старше 40 лет (“поздняя” астма) препарат оказался более эффективным, чем у больных с ранним дебютом БА: снижение частоты обострений в первой группе составило 75%, а во второй – 46% [318]. В открытом многоцентровом пилотном исследовании при назначении реслизумаба 29 пациентов с тяжелой эозинофильной БА, не отвечающим на лечение омализумабом, через 24 нед у 60% отмечалось достижение контроля астмы и уменьшение числа больных, нуждавшихся в постоянном приеме СГКС (72,4 против 52,0%; $p = 0,019$) [177].

Согласно результатам исследований III фазы профиль безопасности реслизумаба сопоставим с плацебо [316]. Последующее 2-летнее исследование подтвердило хорошую переносимость реслизумаба [248]. Анафилактические реакции при внутривенном введении реслизумаба развились у 3 из 1028 пациентов с БА, что составило 0,3% [316].

Реслизумаб показан в качестве дополнительной терапии ТБА взрослым пациентам с 18 лет и старше, с эозинофильным типом воспаления ($ЭОЗ \geq 400$ клеток/мкл) и отсутствием адекватного контроля на фоне лечения высокими дозами ИГКС в сочетании с другими контролирующими препаратами (ДДБА и/или антилейкотриеновыми препаратами, теофиллином и тиотропия бромидом). Дополнительным критерием для назначения реслизумаба являются частые (два и более за год) обострения БА или как минимум одно обострение с использованием СГКС и/или госпитализации в течение предшествующего года [334]. Оценка эффективности лечения реслизумабом должна проводиться через 16 нед после его назначения [14].

Бенрализумаб (IgG1к) представляет собой гуманизированное афукозилированное МАТ, которое связывается с α -субъединицей рецептора к ИЛ-5 (ИЛ-5R α). При введении препарата запускается процесс активного апоптоза эозинофилов посредством антитело-зависимой клеточно-опосредованной

цитотоксичности [260, 313]. Бенрализумаб рекомендован больным с эозинофильным фенотипом ТБА в качестве дополнительной поддерживающей терапии. Программа КИ бенрализумаба (SIROCCO, CALIMA, ZONDA, расширенное исследование BORA и открытое расширенное MELTEMI) продемонстрировала его эффективность в снижении ежегодной частоты обострений и уменьшении применения СГКС, улучшении контроля симптомов астмы, показателей функции внешнего дыхания и повышения КЖ пациентов, показана возможность снижения объема поддерживающей терапии, а также благоприятный профиль безопасности [58, 93, 173, 222, 278, 351]. В 6-месячной поддерживающей фазе исследования PONENTE на фоне лечения бенрализумабом у большинства пациентов с ГЗТБА удавалось сохранить контроль астмы, несмотря на полную отмену или снижение дозы СГКС до 5 мг/сутки (у 92%), у 85% больных не развивались обострения ТБА и при этом у многих больных (32%) отмечалось улучшение функции надпочечников [58].

Выполнены были также исследования в рутинной клинической практике (XALOS, ZEPHYR), подтвердившие высокую эффективность препарата в плане снижения частоты обострений и потребности в ресурсах здравоохранения, причем улучшение отмечалось как в первичной когорте больных, ранее не получавших бенрализумаб, так и во вторичной когорте, у больных ГЗТБА, в когорте длительного применения, а также при переключении пациентов на бенрализумаб с омализумаба и меполизумаба [95, 306].

До 2021 г. введение препарата проводилось путем подкожных инъекций с помощью предварительно заполненного шприца, которые выполнялись медицинскими работниками в условиях медицинских учреждений. С 2021 г. стала доступной форма введения в виде автоинжектора (шприц-ручка) для самостоятельного применения препарата пациентами, что может положительно сказаться на приверженности биологической терапии и КЖ больных [25].

Дупилумаб является полностью человеческим рекомбинантным МАТ (IgG4), которое связывает общую для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13 α -субъединицу рецептора для ИЛ-4. В результате тормозится активация янус-киназ

и факторов транскрипции и блокируются сигнальные пути ключевых цитокинов T2-воспаления. Опыты на животных выявили, что при блокировании рецепторного комплекса ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом предотвращаются гиперплазия бокаловидных клеток, возникновение эозинофильного воспаления в легких, гиперреактивность гладкомышечных клеток и другие эффекты. Применение дупилумаба у пациентов приводит к снижению уровней многих медиаторов T2-воспаления, включая общий IgE, периостин, провоспалительные цитокины и хемокины: эотаксин, тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC) и FeNO. Отмечено, что выраженность эозинофильного воспаления в ткани легких снижается вне зависимости от исходного (нормального или повышенного) содержания ЭОЗ [19].

В рандомизированные плацебо-контролируемые многоцентровые КИ дупилумаба длительностью от 24 до 52 недель (DRI12544, QUEST и VENTURE), были включены около трех тысяч пациентов в возрасте ≥ 12 лет независимо от исходного уровня маркеров T2-воспаления (ЭОЗ, FeNO или IgE). Эффективность дупилумаба изучена в базовом годичном исследовании третьей фазы QUEST для пациентов со среднетяжелой астмой/ ТБА, которые исходно не контролировались при лечении средней/ высокой дозой ИГКС в сочетании с одним или двумя дополнительными препаратами поддерживающей терапии (ДДБА или АЛТП) и при этом имели ≥ 1 тяжелых обострений БА за предшествующий год [158]. У этих больных дупилумаб использовался подкожно 1 раз в две недели в качестве дополнительной терапии. В результате отмечено выраженное снижение частоты тяжелых обострений БА по сравнению с плацебо: на 48% у пациентов, получавших дозу 200 мг каждые 2 недели и на 46% - у больных, получавших 300 мг каждые 2 недели. Наибольшее снижение числа обострений (на 66–67%) состоялось у пациентов с исходным числом ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл; при содержании ЭОЗ 150-300 кл/мкл отмечено снижение на 36–44% [158]. При лечении дупилумабом у пациентов выявлено значимое улучшение контроля астмы (вопросник ACQ-5). Уже на второй неделе терапии выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) повышение ОФВ₁ и в дальнейшем различие между дупилумабом и плацебо

сохранялось на протяжении всего 52-недельного периода лечения. Самое значимое улучшение $ОФВ_1$ отмечено среди больных, исходно имевших $ЭОЗ \geq 300$ кл/мкл: по сравнению с плацебо на 0,210 л и 0,240 л (для дозировок дупилумаба 200 мг и 300 мг, соответственно), а также относительно исходного уровня на 0,430 л и 0,470 л, соответственно. Для пациентов, исходно имевших $ЭОЗ$ в диапазоне 150-300 кл/мкл, изменение $ОФВ_1$ по сравнению с исходным составило 0,28 л и 0,25 л (для доз 200 и 300 мг, соответственно) [158]. Дупилумаб продемонстрировал хорошую переносимость: частота нежелательных явлений была сопоставима в группах плацебо и дупилумаба. Связанные с проведением инъекции местные реакции (гиперемия, иногда зуд) чаще отмечены среди получавших дупилумаб, чем в группах плацебо (15% и 5% - при дозе 200 мг, 18% и 10% - при дозе 300 мг 1 раз в 2 недели, соответственно).

Исследование VENTURE у больных ГЗТБА было посвящено изучению воздействия дупилумаба на возможность снижения суточной дозы СГКС (исходно 11,75 мг в группе плацебо и 10,75 мг - в группе исследуемого препарата) [174]. Среди применявших дупилумаб больных доза СГКС снизилась на 70,1% по сравнению с исходным уровнем, при этом в группе плацебо уменьшение составило 41,9%. У 48% пациентов была достигнута полная отмена СГКС на фоне проводимого лечения, уменьшение дозы на 50% состоялось у 80% больных, а снижение суточной дозы до ≤ 5 мг/сут – у 69% пациентов. При этом, несмотря на уменьшение дозы или полную отмену СГКС, частота тяжелых обострений среди получавших дупилумаб снизилась на 59% при сохранении контроля симптомов астмы, прирост $ОФВ_1$ составил 0,22 л по сравнению с плацебо [174].

Соответственно, в рандомизированных плацебо-контролируемых КИ третьей фазы Liberty Asthma QUEST и VENTURE на фоне лечения дупилумабом было показано значительное снижение частоты тяжелых обострений БА, повышение функции легких, КЖ и контроля астмы. Также была доказана возможность значительного уменьшения ежедневной дозы СГКС при параллельном снижении частоты обострений и увеличении показателей функции легких. Показано, что в ходе лечения дупилумабом наиболее выраженный эффект

по снижению частоты обострений и улучшению функции легких вне зависимости от наличия атопического статуса отмечался у пациентов с исходно высоким уровнем двух биомаркеров Т2-воспаления: ЭОЗ ≥ 150 /мкл и FeNO ≥ 25 ppb; при гормонозависимой ТБА уровень ЭОЗ не влиял на эффективность исследуемого препарата [159]. Накапливаются данные, свидетельствующие об эффективности дупилумаба в лечении аспириновой астмы в сочетании с полипозным риносинуситом и непереносимостью НПВС («аспириновая триада»), при этом отмечена индукция толерантности пациентов к аспирину в 57% случаев и полная толерантность достигалась в 23% случаев, - что происходило на фоне улучшения состояния верхних и нижних ДП [134]. Переносимость дупилумаба у взрослых пациентов с неконтролируемой персистирующей и гормонозависимой БА была хорошей [240]. В post hoc анализе исследований 3 фазы QUEST и длительного 2-летнего открытого исследования LIBERTY ASTHMA TRAVERSE было показано, что при лечении дупилумабом число обострений астмы сохранялось низким и функция легких улучшалась вне зависимости от исходных характеристик пациентов, в том числе пола, географического региона, ИМТ, возраста начала болезни (до 18 лет, 18-40 лет, старше 40 лет), величины предбронходилатационного ОФВ₁, курения, применяемых препаратов и частоты обострений в течение предшествующего года [217].

Дупилумаб (Дупиксент) одобрен для клинического применения в России, странах Евросоюза и США у пациентов с эозинофильным фенотипом БА среднетяжелого и тяжелого течения в качестве дополнительной поддерживающей терапии в возрасте ≥ 6 лет или у пациентов с гормонозависимой астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. Препарат выпускается в предварительно заполненном шприце и может применяться пациентом самостоятельно (после предварительного обучения медицинским персоналом) подкожно в область бедра или живота. Если инъекцию выполняет другой человек, то разрешается введение в верхнюю часть плеча. Как и другие препараты ГИБТ для лечения БА, дупилумаб должен применяться регулярно в течение длительного времени.

Современная биологическая терапия ТБА, включающая 5 препаратов (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб) показана при аллергическом или эозинофильном фенотипах астмы и пока в РФ нет зарегистрированных иммунобиологических препаратов, которые бы эффективно работали при ТБА с низким содержанием эозинофилов. Более того, существующие молекулы снижают число обострений только на 50%, что может быть связано с их воздействием на нижние уровни воспалительного каскада астмы, тогда как другие его составляющие остаются без терапии [261]. Тезепелумаб - препарат рекомбинантного человеческого МАТ (IgG2) к ТСЛП, одобрен в странах европейского союза и США для пациентов с 12 лет и независимо от уровней биомаркеров каждые 4 недели подкожно. Тезепелумаб блокирует ТСЛП – эпителиальный цитокин на вершине воспалительного каскада, выделяющийся в ответ на разнообразные связанные с обострениями астмы триггеры (вирусы, аллергены, поллютанты и прочие ирританты) и препятствует его взаимодействию с соответствующими рецепторами [261].

В исследовании 2b фазы PATHWAY (NCT02054130) тезепелумаб уменьшал число обострений ТБА с разными воспалительными фенотипами на 71% по сравнению с плацебо, также улучшал контроль астмы и функцию легких [349]. Согласно многоцентровому рандомизированному плацебо-контролируемому КИ 3 фазы NAVIGATOR, а также по результатам ретроспективного анализа объединенных данных исследований PATHWAY и NAVIGATOR тезепелумаб уменьшал частоту обострений ТБА с различным исходным уровнем ЭОЗ и FeNO, наличием или отсутствием аллергии и зависимости от СГКС. Таким образом, эффект препарата не зависел от эндотипа. В ходе лечения, тем не менее, уровни этих биомаркеров понижались. Тезепелумаб улучшал функцию легких, КЖ пациентов и контроль астмы, обладая при этом хорошей переносимостью [348].

Исследование SOURCE (NCT03406078) в общей популяции пациентов с ГЗТБА не показало статистически значимых улучшений в отношении снижения суточной дозы СГКС и частоты обострений при лечении тезепелумабом по сравнению с плацебо, однако в группе пациентов с исходными ЭОЗ \geq 150 кл/мкл

число обострений достоверно уменьшилось [189]. Завершено долгосрочное исследование тезепелумаба DESTINATION (NCT03706079), в котором подтверждена хорошая переносимость препарата при использовании в течение 2 лет и стабильное, клинически значимое снижение количества обострений у пациентов с неконтролируемой ТБА [249].

В руководстве GINA 2023 года в разделе, посвященном лечению больных ТБА с помощью препаратов ГИБТ, рекомендуется оценивать ответ на лечение через 4 месяца с учетом контроля симптомов, обострений, показателей легочной функции, коморбидных заболеваний, нежелательных явлений и удовлетворенности пациента и далее предпринимать ряд действий [201]:

При хорошем ответе на T2-таргетную терапию:

- Повторная оценка состояния пациента каждые 3–6 месяцев.
- Для пероральных препаратов: сначала рассматривают снижение дозы/отмену СГКС (перед этим исключить надпочечниковую недостаточность), затем отменяют другие дополнительные препараты.
 - Для ингаляционных препаратов: рассмотрение снижения дозы через 3–6 месяцев; продолжение приема, по меньшей мере, средних доз ИГКС-ДДБА
 - Повторная оценка потребности в продолжении ГИБТ.
 - Снижение интенсивности лечения проводить на основе наблюдаемой пользы, потенциальных побочных эффектов, стоимости и предпочтений пациента.

При отсутствии хорошего ответа на T2-таргетную терапию:

- Прекращение терапии биологическим препаратом.
- Рассмотрение основных факторов, препятствующих достижению контроля: дифференциальный диагноз, техника применения ингалятора, приверженность лечению, сопутствующие заболевания, побочные эффекты, эмоциональная поддержка.
 - Рассмотрение проведения КТ органов грудной клетки с высоким разрешением (если еще не выполнялась).
 - Повторная оценка фенотипа и методов лечения
 - Индуцированная мокрота (по возможности)

- Рассмотрение применения низкой дозы азитромицина
- Решение вопроса о проведения бронхоскопии для постановки альтернативных/дополнительных диагнозов
- В крайнем случае рассмотреть добавление низких доз СГКС, при этом использовать стратегии по минимизации побочных эффектов
- Рассмотрение возможности бронхиальной термопластики (в РФ нет)
- Прекращение неэффективных дополнительных методов лечения
- Не прекращать применение ИГКС

Опыт использования препаратов ГИБТ в реальной клинической практике накапливается, но пока относительно невелик. Результаты проведенного в 28 странах Европы исследования SHARP (“Severe Heterogeneous Asthma Research collaboration, Patient-centered”) продемонстрировали существенную гетерогенность в применении биологической терапии. В этой работе учитывались доступность препаратов и финансовые вопросы, способы назначения и применения МАТ у пациентов с ТБА, критерии включения, продолжения лечения и переключения с одного препарата ГИБТ на другой, комбинации препаратов, проводилась ли оценка побочных действий СГКС, - и пока неясно, насколько имеющаяся гетерогенность влияет на клинические исходы и на работу систем здравоохранения [207].

Отмечено, что если пациенты с ТБА наблюдаются и ведутся специалистами, в том числе имеющими опыт работы с биологической терапией, то в течение года контроль по вопроснику АСQ-6 улучшается на 0,7 балла, обострения снижаются на 75% и на 100% - экстренные обращения за оказанием медицинской помощью в профильные учреждения [92]. Медиана прироста ОФВ₁ составила 20 мл, суточную дозу СГКС удалось снизить у 2/3 (67%) пациентов, причем клинически значимые улучшения отмечены как у получавших, так и у не получавших биологическую терапию больных разного возраста; пациенты ≥ 65 лет демонстрировали более значимое снижение обострений по сравнению с больными ТБА молодого (18–34 лет) возраста [92]. Данные популяционных когорт больных с астмой NORDSTAR (Швеция, Норвегия, Финляндия) показывают, что не более 40% больных ТБА длительно наблюдаются и ведутся врачами-специалистами [294]

1.8.2. Оценка ответа на лечение у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

В настоящее время не существует общепризнанной оценки ответа при лечении больных ТБА, в том числе и с помощью ГИБТ. В систематическом обзоре исследований упоминаются выраженность симптомов, контроль астмы, качество жизни больных и композитные исходы. Более половины (59%) определений ответа на лечение включали минимальную КЗР либо минимальную значимую разницу и большинство из них имели высокий уровень доказательности, однако такие определения не подходят для длительного лечения больных ТБА и принятия решения о продолжении лечения в ситуациях, когда большое значение приобретает соотношение «эффективность-стоимость» [146]. Опубликован консенсус COMSA (Core Outcome Measures sets for paediatric and adult Severe Asthma), который является результатом работы участвовавших в дельфийском процессе европейских экспертов-клиницистов, организаторов здравоохранения и пациентов с ТБА и который определил ключевые значимые исходы для планирования исследований с ГИБТ: уровень ОФВ₁ (оцененный по Z-критерию), частота тяжелых обострений астмы за год и зависимость от СГКС. Для взрослых пациентов дополнительно были включены ACQ-6 (вопросник, в котором выраженность симптомов и потребность в препаратах скорой помощи оцениваются отдельно) и вопросник по тяжелой астме (Severe Asthma Questionnaire), для детей – АСТ-тест (Asthma Control Test) и вопросник AQLQ для детей (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) [149]. Для повседневной клинической практики по-прежнему существует необходимость в разработке универсального пациент-ориентированного композитного определения ответа на лечение, которое бы помогало принять решение клиницисту и давало возможность сопоставлять эффективность лечения разными препаратами биологической терапии.

В практической работе для оценки ответа на лечение у больных ТБА ввиду их большой разнородности и большой вариабельности исходных характеристик было предложено использовать не конкретные пороговые значения параметров (например, числа ежегодных обострений), а достижение КЗР по сравнению с

исходным уровнем, то есть изменение на определенную дельту. Часть параметров признается критически важными исходами: снижение числа тяжелых обострений ТБА в течение года на $\geq 50\%$; улучшение контроля астмы на $\geq 0,5$ балла по тесту ACQ-5 или на 2 балла по АСТ-тесту; улучшение качества жизни на ≥ 4 балла вопросника SGRQ; возникновение или отсутствие НЯ [178]. Важными предлагается считать улучшение показателей функции легких (прирост ОФВ₁ на 200 мл и более), снижение дозы СГКС на $\geq 50\%$ (для пациентов с ГЗТБА) и снижение суточной дозы ИГКС, а также снижение потребности в препаратах «скорой помощи», уменьшение потребности в ресурсах здравоохранения. К низко значимым показателям относят снижение уровней маркеров, в частности FeNO, уменьшение содержания эозинофилов в крови и мокроте [178].

Очевидно, что многие из перечисленных показателей связаны между собой. Например, величина ОФВ₁ значима для контроля астмы и его низкое значение (менее 50% должного) повышает риск тяжелых обострений астмы на 59% [216]. Практически может быть важно, что функция легких с течением времени (в том числе с возрастом пациента) снижается, что вносит свой вклад в дальнейшее ухудшение контроля и увеличение риска обострений. Соответственно, регулярная оценка функции легких у больных ТБА очень важна для своевременной оптимизации лечения и улучшения клинических исходов у пациентов с выявленными низкими показателями. Определенная независимость КЗР от исходного уровня измеряемых величин, как представляется, делает возможным использование данного подхода при сравнении эффективности и безопасности разных методов лечения ТБА.

1.8.3. Новые цели лечения у больных тяжелой бронхиальной астмой

До 1990-х гг. при формулировке диагноза БА в качестве стадии болезни указывали обострение, медикаментозную ремиссию и ремиссию. С 1990-х гг. целью лечения признается контроль астмы и в диагноз выносятся степень

контроля: БА контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая либо констатируется обострение болезни. С 2020 г. и по настоящее время обсуждаются новые (обновленные) цели лечения БА (контроль астмы, клиническая и полная ремиссия) [66, 131, 154]. Эти вопросы возникли в связи с появлением нового класса лекарственных препаратов ГИБТ, а также определенного пула пациентов, достигших хорошего состояния астмы на фоне данного лечения. Биологическая терапия таргетно воздействует на причину хронического воспаления, способствуя достижению клинической ремиссии у пациентов с ТБА, которые освобождаются от ежедневного бремени заболевания, достаточно быстро достигают устойчивого улучшения состояния, у них снижается воздействие СГКС и улучшается КЖ. Единого общепринятого определения пока не существует, предполагается, что понятие контроля астмы включает контроль симптомов (средний балл по вопроснику ACQ-5 $<1,5$ баллов или $<0,75$ баллов, или сумма баллов вопросника АСТ ≥ 20), а также не более 1 обострения за год с потребностью в СГКС и отсутствие госпитализаций ввиду обострений БА, при этом должна быть оптимизирована функция легких (прирост ОФВ₁ ≥ 100 мл по сравнению с исходным или ОФВ₁ $\geq 80\%$ должного). Клиническая ремиссия подразумевает полное отсутствие тяжелых обострений астмы, т.е. в течение года не возникало потребности в СГКС и госпитализации на фоне сохраняющегося контроля астмы. В рандомизированных КИ бенрализумаба 3 фазы (SIROCCO, CALIMA, ZONDA) более 80% больных ТБА достигли 2 и более составляющих клинической ремиссии за 12 месяцев лечения, 49% - 3 и более составляющих, а полной клинической ремиссии удалось достичь в 15-23% случаев [131]. В ходе КИ бенрализумаба, дупилумаба, тезепелумаба критериев клинической и даже полной ремиссии астмы в ряде случаев удавалось достичь и в группе плацебо (т.е. без использования ГИБТ), что повышает значимость регулярного наблюдения и адекватного лечения больных с исходно неконтролируемой ТБА [131, 160, 273]. Полная ремиссия включает в себя понятие клинической ремиссии, а также нормализацию маркеров воспаления, включая ЭОЗ, FeNO, при возможности оценки – отсутствие бронхиальной гиперреактивности [66, 131, 154]. При достижении ремиссии симптомов астмы патологические изменения

могут скрыто персистировать и проявления болезни вновь могут появиться в любое время. Полная ремиссия подразумевает нормализацию или стабилизацию любой имеющейся патологии помимо ремиссии симптомов [382].

Понятие клинической ремиссии в настоящее время уже используется при различных хронических воспалительных заболеваниях, в том числе в ревматологии (при ревматоидном артрите и системной красной волчанке), в гастроэнтерологии (например, при язвенном колите, болезни Крона) у пациентов, которые применяют противовоспалительную терапию, в том числе СГКС и ГИБТ. Клиническая ремиссия представляет собой неактивную форму заболевания либо в период, либо после применения данной терапии, в отличие от спонтанной ремиссии, когда разрешение заболевания происходит независимо от лекарственных препаратов. Для большинства хронических воспалительных заболеваний, к сожалению, не существует болезнь-модифицирующего лечения, то есть лечения, направленного на основные звенья патогенеза для предотвращения структурного или клинического прогрессирования, или лечения, обеспечивающего устойчивое снижение активности процесса. При БА таким лечением может считаться аллерген-специфическая иммунотерапия, но при тяжелом течении болезни, этот метод, как правило, неприменим. Разработка понятия клинической ремиссии как цели лечения БА (с полным отсутствием обострений и потребности в СГКС) является актуальной, поскольку в настоящее время целью является контроль симптомов, поддержание физической активности и снижение рисков (риска обострений, снижения функции легких, возникновения нежелательных явлений). Ступенчатая терапия БА подразумевает поэтапное увеличение доз препаратов до максимально возможных и, если болезнь еще не контролируется, применение дополнительной терапии. В случае тяжелого течения БА пациенты, как правило, используют несколько лекарственных препаратов, но у многих пациентов астма сохраняет неконтролируемое течение и имеется высокий риск обострений. Введение в практическую работу понятия клинической ремиссии ТБА будет способствовать более раннему пониманию необходимости направить пациента к специалисту, определению цели (устранению обострений и снижению бремени СГКС),

выявлению перспективной мишени при выборе ГИБТ и своевременному переключению при неэффективности или субоптимальном ответе; позволит стандартизировать целевые показатели и согласовать конечные точки КИ. В настоящее время нет единого мнения по необходимой степени улучшения функции внешнего дыхания, еще предстоит определить наиболее подходящие инструменты оценки симптомов и пороговые значения для ремиссии ТБА. Отмена или снижение дозы СГКС у части больных тяжелой астмой не могут быть осуществлены по причинам, напрямую не связанными с БА (например, при развившейся вторичной хронической надпочечниковой недостаточности). Тем не менее, предложенная теоретическая основа по определению клинической ремиссии дает основу для дальнейшего развития данной концепции [82]. Практически важно представлять, какая доля больных ТБА может достичь клинической и полной ремиссии в повседневной работе врача.

1.9. Тяжелая бронхиальная астма и новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19)

С 2019 года в мире протекает вызванная вирусом SARS-CoV-2 пандемия COVID-19, при котором дыхательная система человека может поражаться в разной степени: от легких проявлений на уровне верхних ДП до тяжелых, с поражением нижних ДП, сопровождающихся развитием острой дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома. Особый интерес при развитии новой коронавирусной инфекции представляли пациенты, исходно страдавшие бронхолегочными заболеваниями, в том числе БА. Данные международного обзора и полученные в РФ результаты показали, что у детей с БА COVID-19 имеет более легкое течение по сравнению с взрослыми; это может быть ассоциировано с особенностями врожденного и адаптивного иммунитета, наличием меньшего количества рецепторов к вирусу и их даун-регуляцией при наличии Т2-воспаления и лечения ИГКС [1, 123]. Иная ситуация складывается для лиц пожилого возраста, для имеющих хронические заболевания дыхательной (в том числе ХОБЛ) и

сердечно-сосудистой системы, новообразования, метаболические заболевания (ожирение, диабет) и ряд других; известно, что у этих больных имеется высокий риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Данные по изучению распространенности и тяжести COVID-19 (150 публикаций) из разных стран мира говорят, что нет убедительных сведений о влиянии астмы на возникновение, тяжесть, потребность в госпитализации или летальность при инфекции SARS-CoV-2 [347]. В опубликованном Liu S. и соавторами (2021 год) систематическом обзоре и мета-анализе, в который были включены более 400000 больных (131 исследование), наличие БА не было связано с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции или ее неблагоприятными исходами [295]. В то же время, появлялись публикации о высокой частоте летальных исходов в корейской когорте пациентов (Choi Y.J, 2021 год), среди получавших высокие дозы ИГКС (Schultze A, 2020 год) и о более высокой нуждаемости в проведении интенсивной терапии (Bloom C.I, 2021 год) у больных БА [165, 325, 326]. Данные национальных регистров тяжелой астмы Италии и Бельгии не показали ассоциации ТБА с заболеваемостью и тяжелыми исходами COVID-19 [142, 144]. Согласно полученным в РФ результатам Авдеева С.Н. и соавторов (2020 год), среди больных, имевших тяжелое течение вызванной SARS-CoV-2 инфекции и госпитализированных в ОРИТ, БА присутствовала в 1,8% случаев [251]. Данные посвященного астме и COVID-19 систематического обзора и мета-анализа (Sunjaya A.P, 2021), включившего сведения о шестистах тысячах больных, позволяют заключить, что среди больных новой коронавирусной инфекцией распространенность астмы не различается с общей распространенностью в популяции [77].

Имеющиеся сведения о взаимном влиянии этой инфекции и ТБА, а также проводимой терапии астмы противоречивы. При оценке риска вызываемого SARS-CoV-2 заболевания и тяжести его течения очень важен учет различных фенотипов астмы, имеющих сопутствующих заболеваний и применяемых медикаментах [75,332]. В работах Lipworth B. (2020 г.) и Ramakrishnan S. (2021 г.) сообщалось, что ИГКС могут обеспечивать некоторую степень защиты от COVID-19 и его

тяжелого течения за счет уменьшения экспрессии ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и трансмембранных сериновых протеаз в ткани легкого, которые являются необходимыми для связывания коронавируса [241, 301]. Для СГКС, напротив, было отмечено, что их длительное или неоднократное использование в предшествующие 12 месяцев повышали вероятность наступления смертельного исхода от COVID-19 [57]. Воздействие ГИБТ на риск развития COVID-19, а также на тяжесть его течения в настоящее время изучено недостаточно. Выявление частоты встречаемости и тяжести инфекции SARS-CoV-2 у больных ТБА, применявших различные виды лечения, в том числе препараты ГИБТ, а также влияние COVID-19 на течение этого заболевания и его исходы представляется своевременной и актуальной задачей.

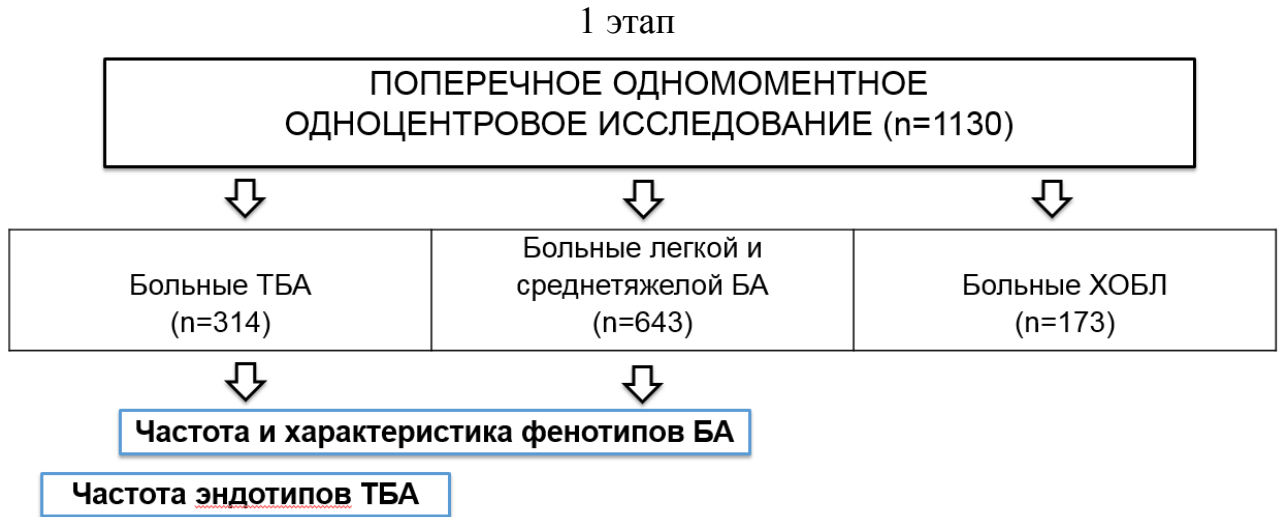
Таким образом, в настоящее время тяжелой предлагается считать БА, которая не достигает контроля, несмотря на хорошую приверженность максимально оптимизированной высокодозной терапии ИГКС/ДДБА, проводимом лечении сопутствующих заболеваний или нуждается в высоких дозах ИГКС/ДДБА для сохранения контроля астмы. Сложность лечения таких пациентов во многом связана с тем, что патогенез БА представляет собой многофакторный и до настоящего времени не полностью изученный механизм с участием разных генов, клеток врожденного и приобретенного иммунитета, эпителиальных барьеров, разнообразных цитокинов, хемокинов и нейромедиаторов, которые формируют разные эндотипы и фенотипы болезни. Понимание механизмов формирования фенотипа и выделение различных эндотипов с помощью биомаркеров особенно важно для больных ТБА, чтобы максимально эффективно применять лечение, в том числе специфическую иммунобиологическую терапию против цитокинов Т2-воспаления. Клиническая характеристика больных ТБА, частота и стабильность встречающихся в повседневной клинической практике эндотипов и фенотипов ТБА изучены пока недостаточно, как и возможности лечения таких пациентов, включая ГИБТ. Актуальным представляется дальнейшее выявление связей отдельных коморбидных, в том числе Т2-опосредованных заболеваний (назальный полипоз, атопический дерматит, аллергический ринит и другие) со

специфическими фенотипами ТБА, что позволит применять оптимизированное лечение у этих больных [17].

В нашей стране частота использования ГИБТ по данным общероссийского регистра пациентов с ТБА составляет немного более 10%, что существенно меньше, чем в ряде зарубежных стран. Тем не менее, опыт такого лечения больных тяжелой астмой в условиях повседневной клинической практики продолжает накапливаться и анализироваться. В настоящее время не существует общепризнанной оценки ответа при лечении больных ТБА, в том числе и с помощью биологической терапии. С учетом фармакоэкономических аспектов тяжелой астмы, по-прежнему актуален поиск предикторов ответа на разные виды лечения, включая ГИБТ и ее отдельные препараты; также требует уточнения стабильность достигнутых результатов в ходе продолжающегося лечения и после его прекращения. Недостаточно данных о сроках оценки эффекта ГИБТ и возможностях переключения с одного препарата на другой. Открытыми остаются вопросы о влиянии проводимого лечения на модификацию естественного течения заболевания, на возможность достижения клинической и полной ремиссии астмы у разных пациентов и при использовании различных методов терапии. Актуальной задачей представляется изучение частоты встречаемости и тяжести инфекции SARS-CoV-2 у больных ТБА, применявших различные виды лечения, в том числе препараты ГИБТ, а также влияние COVID-19 на течение этого заболевания и его исходы.

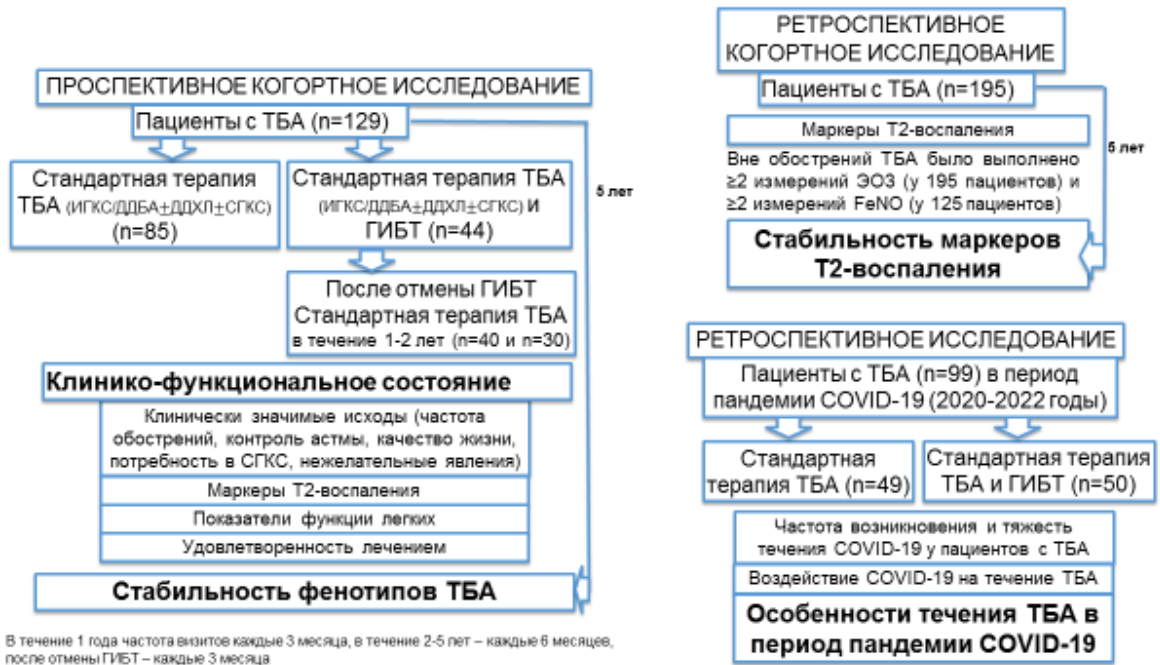
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования



БА – бронхиальная астма, ТБА – тяжелая бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

2 этап



Выбыли в процессе наблюдения: в группе стандартной терапии 9 человек: 3 – умерли, 2 – переехали в другой регион, 4 – отказались от дальнейшего наблюдения
 В группе ГИБТ 4 человека: 2 – умерли, 2 – переехали в другой регион на постоянное место жительства

Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.2. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Для решения поставленных задач в исследование были включены 957 пациентов с БА (БАЛТ и БАСТ n=643, ТБА n=314) и 173 пациента с ХОБЛ, амбулаторно консультированные и наблюдавшиеся сотрудниками кафедры пульмонологии СЗГМУ им. И.И.Мечникова (г. Санкт-Петербург) в 2014-2022 гг. на базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Общая характеристика пациентов представлена в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Характеристика обследованных пациентов с БА и ХОБЛ (n=1130)

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	Значимость различий, p
n (мужчины, %)	643 (40)	314 (34)	230 (26)	84 (55)	173 (80)	P ₁₋₂ = 0,074 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ = 0,163 P ₄₋₅ <0,001
Возраст, годы	45,7±0,6 (18-81)	55,1±0,7 (18-90)	53,8±0,9 (18-90)	58,8±1,0 (38-82)	62,7±0,7 (40-89)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ = 0,078 P ₄₋₅ = 0,244
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	27±0,2 (16-51)	28±0,4 (15-53)	28±0,4 (15-53)	27±0,7 (16-48)	25±0,4 (15-56)	P ₁₋₂ = 0,025 P ₁₋₃ = 0,043 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ = 0,804 P ₄₋₅ = 0,076
Длительность БА, лет	11±0,5 (1-59)	17±0,8 (1 – 63)	19±0,8 (1-59)	13±1,5 (1-63)	-	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₃₋₄ = 0,002
Обострения в течение предшествую- щего года, n	1,3±0,1 (0-5)	2,0±0,1 (0-12)	2,0±0,1 (0-12)	2,0±0,1 (0-6)	1,7±0,1 (0-5)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ = 0,023 P ₃₋₄ = 0,964 P ₄₋₅ = 0,042
Атопия, n (%)	553 (86)	203 (65)	161 (70)	42 (50)	9 (5)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ = 0,001 P ₄₋₅ <0,001

Продолжение Таблицы 2.1

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	Значимость различий, р
Постоянный прием СГКС, n (%)	0 (0)	47 (15)	38 (17)	9 (11)	5 (3)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ = 0,192 P ₄₋₅ = 0,010
Анамнез курения, n (%)	226 (36)	157 (50)	76 (33)	82 (98)	171 (99)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ = 0,414 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ <0,001 P ₄₋₅ <0,001
Курят в настоящее время, n (%)	94 (15)	66 (21)	19 (8)	48 (57)	109 (63)	P ₁₋₂ = 0,020 P ₁₋₃ = 0,007 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ <0,001 P ₄₋₅ = 0,334
Индекс курящего человека (ИКЧ), пачко-лет	12±1 (0,2-70)	27±2 (0,3-180)	14±2 (0,25-52)	38±3 (2,5-180)	44±1 (15-70)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ = 0,960 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ <0,001 P ₄₋₅ = 0,118
ОФВ ₁ , % должного до пробы с бронхолитиком	85±0,8 (30-169)	54±1,1 (18-116)	56±1,3 (18-116)	47±1,7 (19-103)	46±1,4 (13-102)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ = 0,005 P ₄₋₅ = 0,987
Постбронходилатационный ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <0,70, n (%)	154 (24)	220 (70)	136 (59)	84 (100)	171 (99)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ <0,001 P ₄₋₅ = 0,974
Контроль астмы АСQ-5, средний балл	1,54±0,05 (0,00-5,20)	2,58±0,07 (0,00-5,80)	2,50±0,08 (0,00-5,80)	2,82±0,14 (0,40-5,00)	-	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₃₋₄ <0,001
Качество жизни SGRQ, общий балл	34±1 (0-88)	49±1 (2-93)	45±2 (2-89)	55±2 (14-93)	48±2 (13-90)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ = 0,868 P ₃₋₄ = 0,008 P ₄₋₅ = 0,059
Наличие стойкой утраты трудоспособности, n (%)	51 (8)	153 (49)	108 (47)	45 (54)	80 (46)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ = 0,672 P ₃₋₄ = 0,209 P ₄₋₅ = 0,255

Количественные показатели представлены в виде M±m (минимальное-максимальное значение), качественные показатели – в виде чисел и частот. Сравнения в трех и более группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше (взрослые пациенты); наличие диагноза бронхообструктивного заболевания (БА или ХОБЛ) длительностью не менее 1 года; получение лечения в амбулаторных условиях; отсутствие противопоказаний для выполнения функциональных и лабораторных методов исследования; способность самостоятельно подписать информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии исключения: любое имеющееся заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты исследования или возможность пациента принимать участие в исследовании (терминальная сердечная недостаточность, тяжелые формы ИБС, тяжелые поражения печени, почек и др.); сопутствующие хронические воспалительные заболевания, частью поддерживаемой терапии которых является длительное применение СГКС или иных иммуносупрессантов; беременность (имеющаяся или планируемая в период исследования), грудное вскармливание; любое изменение обычного для пациента течения астмы (ухудшение или обострение), которое потребовало изменения объема терапии, применения оральных или парентеральных форм ГКС (и/или депо-инъекций СГКС) в период ≤ 30 дней до первого визита.

Протокол исследования был принят и одобрен локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол №2 от 12.02.2020). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека", учитывая поправки 2000 года, WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России (приказ № 266 от 19.06.2003). Все пациенты самостоятельно подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз БА устанавливался согласно международным рекомендациям Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (GINA, 2014-2022) и Федеральным клиническим рекомендациями по

диагностике и лечению бронхиальной астмы [19, 201]. Постановка диагноза ХОБЛ проводилась в соответствии с критериями Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2014-2022). Диагностика сочетания БА и ХОБЛ производилась на основе больших (постбронходилатационное отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ или нижнего предела нормальности (НПН)) у людей ≥ 40 лет; наличие не менее 10 пачко-лет курения табака или эквивалентного воздействия внешних или домашних поллютантов; документированный анамнез астмы с дебютом до 40 лет или прирост в пробе с бронхолитиком ≥ 400 мл по $ОФВ_1$) и малых критериев (документированный анамнез атопии или АР; прирост в пробе с бронхолитиком по $ОФВ_1 \geq 200$ мл и 12% при двух и более измерениях и $ЭОЗ \geq 300$ кл/мкл), - при наличии трех больших критериев и одного малого [380]. Учитывались и анализировались сведения об обострениях астмы за предшествующий год (эпизоды ухудшения симптомов, которые привели к незапланированному обращению за медицинской помощью, госпитализации и/или курсу СГКС более 3 дней). Диагностика фенотипов БА осуществлялась на основе федеральных клинических рекомендаций по бронхиальной астме (2021), международных согласительных документов (GINA 2014-2022), а также классификации А.Д. Адо и П.К. Булатова (1969) с дополнениями Г.Б. Федосеева (1984) [19, 201].

Характеристика групп исследования

БАЛТ и БАСТ (нетяжелая астма): включены пациенты с БА, не имеющие критериев тяжелого течения, получающие терапию согласно 1-3 ступеням по GINA.

ТБА: критериями включения были использование высоких доз ИГКС/ДДБА±ДДХЛ±антагонисты лейкотриеновых рецепторов и/или зависимость от СГКС. У части пациентов имелся анамнез курения и/или ФО ДП и/или сопутствующая ХОБЛ.

ТБА без ХОБЛ: включены пациенты, у части из которых был анамнез курения и/или ФО ДП, не имеющие сопутствующей ХОБЛ.

ТБА с ХОБЛ: в группу отнесены пациенты, имеющие клинические и функциональные черты обоих заболеваний, а также подтвержденную на КТ эмфизему легких.

ХОБЛ: включены пациенты, имеющие факторы риска (курение, профессиональные вредности), типичные клинические и функциональные признаки ХОБЛ.

Из Таблицы 2.1 видно, что среди пациентов с астмой любой степени тяжести, в том числе и тяжелой, преобладали женщины. ХОБЛ и сочетание ТБА с ХОБЛ чаще встречались у мужчин. Средний ИМТ был повышен во всех группах пациентов с астмой и находился на верхней границе нормы у больных ХОБЛ. При этом более высокое значение ИМТ отмечено при тяжелом течении БА. При нетяжелой астме диагноз ставился раньше, чем при тяжелой. Среднее количество перенесенных в течение предшествующего года тяжелых обострений было наименьшим при нетяжелой БА (1,3) по сравнению с ХОБЛ (1,7) и ТБА (2,0, $p < 0,001$). Около 2/3 больных ТБА переносили 2 и более обострений за год. Частота стойкой утраты трудоспособности была наименьшей при нетяжелой БА и максимальной – при сочетании ТБА и ХОБЛ. Показатели контроля астмы и качества жизни были значимо ниже при тяжелом течении астмы.

Примерно половина пациентов с ТБА (преимущественно мужчины) имели анамнез курения когда-либо и значительная их часть (более 20%) являлись активными курильщиками в период проведения исследования. Сопутствующая ХОБЛ при тяжелой астме встречалась намного чаще (27%), чем при нетяжелой (2%, $p < 0,001$). При отсутствии ХОБЛ частота курения не различалась у больных астмой разной степени тяжести и составляла примерно одну треть, у пациентов с ХОБЛ и при сочетании БА и ХОБЛ когда-либо курили 99-100% обследованных. Доля активно курящих на момент включения в исследование была максимальной при изолированной ХОБЛ (63%), а минимальной при ТБА без ХОБЛ (8%). Наиболее низкие значения $ОФВ_1$ отмечены у больных изолированной ХОБЛ, а

также при сочетании ХОБЛ с ТБА. При изолированной тяжелой астме и при нетяжелой БА показатели $ОФВ_1$ были значимо выше. Частота ФО ДП была существенно больше при ТБА (70%), чем при нетяжелой БА (24%, $p < 0,001$).

При оценке эффективности лечения больных ТБА с помощью стандартной терапии ($n=135$) и дополнительно ГИБТ ($n=65$) и поиске предикторов ответа и неответа на разные варианты лечения была проведена проверка однородности групп по возрасту ($p=0,490$) и полу ($p=0,053$).

2.3. Методы исследования

Всем пациентам проводилось общеклиническое и аллергологическое исследования, оценены контроль заболевания и КЖ у больных БА и ХОБЛ. Лабораторные методы включили определение абсолютного количества ЭОЗ, измерение уровня FeNO, у пациентов с гормонозависимой БА определялся кортизол сыворотки крови. Для оценки функции легких была применена спирометрия. Используются статистические методы в программе SAS, версия 9.4.

2.3.1. Общеклиническое исследование

Проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни. Стандартизированный протокол физикального обследования включал аускультацию сердца и легких, измерение роста, веса, пульса, числа дыханий в 1 минуту, артериального давления, оценку кожного покрова и наличие отеков нижних конечностей. Для оценки питательного статуса пациентов использовался индекс массы тела (ИМТ), величину которого определяли согласно общепринятой формуле $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$.

Принимая во внимание наличие общих факторов риска (например, курения) и общих для ряда заболеваний механизмов развития (например, наличие

T2- воспаления), а также вероятность развития осложнений, связанных с регулярным приемом СГКС, выявляли и учитывали наличие следующих заболеваний: дыхательной системы (ХОБЛ, АР, перенесенные пневмонии и туберкулез легких, синуситы, полипоз носа), сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (прежде всего, ГЭРБ), заболевания опорно-двигательного аппарата (включая остеопороз и перенесенные переломы) и другие, приведенные в главе 3.

2.3.2. Аллергологическое обследование

Аллергологический статус пациентов определялся на основании собранного аллергологического анамнеза, выполненных прик-тестов с частыми ингаляционными аллергенами (бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными и грибковыми) и/или исследования уровня специфических IgE в сыворотке крови методом Immuno-Cap. Для выполнения кожных проб (прик-тестов) применялись диагностические аллергены отечественного производства ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России (аллергены пыльцы деревьев, луговых и сорных трав) и производства ОАО Биомед им. И.И.Мечникова (аллергены клещей домашней пыли и эпидермальные аллергены). Реакция считалась положительной при размере волдыря ≥ 3 мм. С целью исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов параллельно проводилась постановка кожных проб с разводящей жидкостью и раствором гистамина (0,1%). Наличие сенсibilизации считалось подтвержденным при имеющейся положительной реакции хотя бы на один аллерген (размер волдыря ≥ 3 мм) или при обнаружении повышенного специфического IgE ($> 0,35$ kU) как минимум на один из исследуемых аллергенов. Методом иммунофлюоресценции на твердой фазе (Immuno-Cap) получали уровень общего IgE в сыворотке крови.

2.3.3. Оценка контроля бронхиальной астмы

Контроль БА оценивался согласно рекомендациям GINA (2014) и вопроснику ACQ-5 по контролю астмы (русскоязычная версия, автор Juniper E.E., 1999), в котором средний балл от 0 до 0,75 соответствует контролируемой БА, 0,75-1,5 балла - частично-контролируемой астме и средний балл $\geq 1,5$ свидетельствует о неконтролируемой БА. Вопросник ACQ-5 заполнялся пациентами самостоятельно в начале каждого визита.

2.3.4. Оценка качества жизни больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких

Для оценки качества жизни (КЖ) обследованных пациентов применялась русскоязычная версия вопросника госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции (St. George's Respiratory Questionnaire Russian – SGRQ). Вопросник SGRQ содержит 40 вопросов для последующего вычисления трех компонентных оценок: симптомы, активность, влияние. Также можно вычислить единую оценку итога или общий балл. Компонент симптомов вычисляется из суммированных значений положительных ответов на 1 - 8 вопросы. Компонент активности - вычисляется из суммированных значений положительных ответов на вопросы 11 и 15. Компонент влияния вычисляется из суммированных значений положительных ответов на вопросы 9-10, 12-14, 16-17. Оценка общего балла вычисляется суммированием всех положительных ответов в вопроснике и выражает результат как процент общего значения. Максимальное значение общего балла составляло 100 баллов, минимальное – 0 баллов и чем выше балл, тем хуже было состояние здоровья пациента. Для оценки суммарной частоты нежелательных явлений отдельно анализировался положительный ответ на вопрос 14С из анкеты госпиталя Святого Георгия (SGRQ) – «Лечение вызывает у меня неприятные

побочные эффекты (дополнительные проблемы со здоровьем)». Вопросник SGRQ заполнялся пациентами самостоятельно в начале каждого визита [233]. Вопросники использовались после получения письменного разрешения авторов (E.E. Juniper и P.W. Jones).

2.3.5. Оценка впечатления о проводимом лечении пациентом и врачом

Впечатление об эффективности проводимого лечения с точки зрения пациента (PGI-C) и лечащего врача (CGI-C) оценивалось по шкале общего клинического впечатления об изменениях (от 1 до 7, где 1 - очень выраженное улучшение, 7 - очень выраженное ухудшение) через 1 год, 2 года и через 5 лет после включения в исследование).

2.3.6. Функциональные методы исследования

Исследование функции внешнего дыхания включало компьютерную спирометрию с оценкой показателей $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $МОС_{50}$; также оценивались обратимость обструкции бронхов (прироста $ОФВ_1$ на 12% и 200 мл и более) и величина соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ через 15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола (аппарат Спирометр 2120, Vitalograph, Великобритания). Выполнение исследования и оценка полученных результатов осуществлялись согласно «Методическим рекомендациям по использованию метода спирометрии МЗ РФ» (2016). Показатели петли «поток-объем» автоматически оценивались в процентах относительно должных величин по Knudson R.J. et al. (1976). Обследование пациентов осуществлялось по стандартной методике: в положении стоя, в первой половине дня (до 14 часов), не ранее, чем через 2 часа после приема пищи или натошак. Накануне выполнения теста в соответствии с его требованиями и для избежания погрешностей отменялась следующая терапия:

- Короткодействующие β_2 -агонисты и антихолинергические короткодействующих препараты - за 6-8 часов до проведения тестирования.
- Длительно действующие β_2 -агонисты - за 12 часов до выполнения тестирования.
- Ультрадлительно действующие β_2 -агонисты и длительнодействующие антихолинергические препараты - за 24 часа до выполнения тестирования.

2.3.7. Определение уровня оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) и назального оксида азота (NO)

Исследование уровней FeNO и назального NO проводилось при использовании хемилюминесцентного газоанализатора Logan 4100 (Великобритания) в согласовании с имеющимися рекомендациями Американского Торакального Общества (ATS) и Европейского Респираторного Общества (ERS).

Определение FeNO осуществлялось по стандартизированной методике ATS 1999 года с уточнениями и изменениями ATS/ERS 2001, 2005 и 2011 годов до выполнения спирометрии [67]. Для калибровки прибора применялся газ, содержащий NO 113 ppb. До выполнения измерения исходно определялся уровень NO в воздухе помещения, который не должен был быть выше 5 ppb. Процедура измерения FeNO проходила в реальном времени. В положении сидя пациент осуществлял максимально глубокий вдох через рот (в течение 2-3 секунд), и затем сразу выдыхал воздух через мундштук прибора (не менее 6 секунд) с постоянной скоростью выдоха около 0,05 л/сек ($\pm 10\%$) – с целью достижения равномерной диффузии NO в дыхательных путях. Маневр выполнялся 3 раза с промежутком не менее 30 секунд - для получения плато NO. Далее вычислялся уровень FeNO как средняя величина из трех полученных значений. Применялась следующая интерпретация результатов FeNO: <12 ppb - норма, 13-25 ppb - условная норма, 26-49 ppb - средний уровень, ≥ 50 ppb - высокий уровень [67].

Исследование назального NO осуществлялось согласно

стандартизированной методике ATS 1999 года (с изменениями ATS/ERS 2005 года). Для сбора образца назального NO применялась специальная носовая насадка. Для достижения стабильной скорости трансназального потока и избегания воздуха из нижних дыхательных путей исследование выполнялось при задержке дыхания, с целью закрытия задней небно-глоточной апертуры пациент находился в положении сидя, с закрытым ртом. С помощью этого маневра получали плато назального NO и рассчитывали уровень назального NO как среднее трех выполненных измерений. Исследование FeNO и назального NO выполнялось пациентам натощак в утренние часы (с 8 до 11 часов), до проведения спирометрии и других исследований. Курение в течение 1 часа перед исследованием категорически исключалось.

2.3.8. Метод определения эозинофилов, нейтрофилов и отношения нейтрофилы/лимфоциты периферической крови

Венозная кровь пациентов (5 мл) забиралась утром натощак из кубитальной вены и далее использовалась для определения абсолютного количества эозинофилов (ЭОЗ), нейтрофилов и отношения нейтрофилы/лимфоциты. Клинический анализ крови проводился согласно общепринятым методикам. Уровень эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов оценивался на автоматическом гемоанализаторе. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам рассчитывалось путем деления числа нейтрофилов на количество лимфоцитов из образца периферической крови.

Повышенными маркерами эозинофильного воспаления считали $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл, $\text{FeNO} \geq 25$ ppb, а также уровень общего IgE ≥ 100 МЕ/мл. Критериями наличия Т2-воспаления ДП считались $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл и/или $\text{FeNO} \geq 20$ ppb, а также аллергический генез астмы (GINA 2022) [201].

2.3.9. Метод определения С-реактивного белка

Определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) проводилось в сыворотке, полученной из венозной крови, методом высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением.

2.3.10. Метод определения кортизола сыворотки крови

У пациентов с ГЗТБА с целью оценки функции коры надпочечников и приверженности лечению СГКС методом твердофазного хемилюминесцентного ферментного анализа исследовался уровень утреннего кортизола сыворотки крови.

2.3.11. Компьютерная томография органов грудной клетки и придаточных пазух носа

Компьютерно-томографическое исследование легких проводилось на мультиспиральных томографах пациентам с ТБА, ХОБЛ и при сочетании этих заболеваний. Также больным выполнялась КТ придаточных пазух носа с целью выявления хронического риносинусита с полипами или без полипов.

2.3.12. Оценка ответа на лечение у больных тяжелой бронхиальной астмой с помощью клинически значимой разницы по основным исходам

Согласно результатам проведенных клинических исследований и международным рекомендациям для оценки ответа на лечение у больных ТБА ежегодно определялось достижение клинически значимой разницы (КЗР) по сравнению с исходными значениями по следующим показателям [162]:

- Снижение количества тяжелых обострений ТБА на 50% и более.
- Снижение дозы СГКС на 50% и более (для пациентов с гормонозависимой (ГЗ) ТБА).
- Улучшение контроля астмы более чем на 0,5 балла по вопроснику ACQ-5.
- Улучшение КЖ – снижение более чем на 4 балла по вопроснику госпиталя Святого Георгия.
- Возникновение или отсутствие нежелательных явлений.
- Улучшение показателей функции легких (прирост ОФВ₁ на 200 мл и более).

2.3.13. Методы лечения

Была оценена проводимая терапия астмы и ХОБЛ (ИГКС, ДДБА, длительно действующие холинолитики (ДДХЛ), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), СГКС). Варианты использованной терапии приведены в Таблице 2.2.

При рассмотрении проводимого пациентами с обструктивной патологией легких лечения следует отметить, что пациенты с ТБА чаще (в среднем 3 и более ингаляций ежедневно) использовали КДБА, чем больные нетяжелой БА и ХОБЛ. ИГКС, представляющие собой в настоящее время основу лечения БА любой степени тяжести, применялись практически у всех больных с тяжелым течением болезни (99%), у $\frac{3}{4}$ больных с легкой и среднетяжелой астмой и у 45% больных ХОБЛ. При ТБА ИГКС использовались в наиболее высоких суточных дозах и с наилучшим комплайнсом. Наименьшие дозы ИГКС и наиболее низкая приверженность к лечению отмечены у пациентов с нетяжелой астмой.

Таблица 2.2 – Лечение обследованных пациентов с БА и ХОБЛ (n=1130)

Класс лекарственных препаратов	БАЛТ и БАСТ n=643 (1)	ТБА n=314 (2)	ТБА без ХОБЛ n=230 (3)	ТБА с ХОБЛ n=84 (4)	ХОБЛ n=173 (5)	Значимость различий, p
КДБА, кол-во ингаляций в сутки, n	0,9±0,1 (0-12)	3,1±0,2 (0-12)	3,0±0,2 (0-12)	3,4±0,3 (0-12)	2,3 ±0,2 (0-10)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ = 0,009 P ₃₋₄ = 0,643 P ₄₋₅ = 0,006
ИГКС, n (%)	476 (74)	312 (99)	228 (99)	84 (100)	78 (45)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ = 0,999 P ₄₋₅ <0,001
ИГКС, суточная доза, мкг БДП	474±17 (100-2500)	1305±28 (500-4000)	1332±35 (500-4000)	1232±47 (500-2000)	1032±38 (500-2000)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ = 0,656 P ₄₋₅ <0,001
Приверженность к лечению (прием более 80% доз ИГКС), n (%)	322 (50)	236 (75)	169 (73)	67 (80)	90 (52)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ = 0,206 P ₄₋₅ <0,001
ИГКС/ДДБА, n (%)	347 (54)	265 (84)	198 (86)	67 (80)	66 (38)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ = 0,806 P ⁴⁻⁵ <0,001
ИГКС/ДДБА/ДДХЛ, n (%)	46 (7)	122 (37)	75 (32)	47 (56)	48 (28)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ = 0,015 P ₃₋₄ <0,001 P ₄₋₅ <0,001
ДДХЛ, n (%)	51 (8)	129 (41)	78 (34)	51 (61)	142 (82)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ <0,001 P ₄₋₅ = 0,001
АЛТП, n (%)	167 (26)	53 (17)	48 (21)	5 (6)	2 (1)	P ₁₋₂ = 0,009 P ₁₋₃ = 0,563 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ = 0,028 P ₄₋₅ = 0,896
Постоянный прием СГКС, n (%)	0 (0)	47 (15)	38 (17)	9 (11)	5 (3)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₅ <0,001 P ₃₋₄ = 0,192 P ₄₋₅ = 0,010

Продолжение Таблицы 2.2

Класс лекарственных препаратов	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	Значимость различий, р
СГКС, суточная доза, мг преднизолона	0±0 (0-0)	10±1 (2,5-40)	10±1 (2,5-40)	10±2 (2,5-25)	11±2 (5-15)	P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₅ = 0,949 P ₃₋₄ = 0,999 P ₄₋₅ = 0,991
Моноклональные антитела (против IgE, ИЛ-5/рецепторов к ИЛ-5, ИЛ-4,13), %	6 (1)	72 (23)	54 (23)	18(21)	2 (1)	P ₁₋₂ < 0,001 P ₁₋₃ < 0,001 P ₂₋₅ < 0,001 P ₃₋₄ = 0,707 P ₄₋₅ < 0,001

Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$ (минимальное-максимальное значение), качественные показатели – в виде чисел и частот. Сравнения в группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона.

В проспективное 5-летнее одноцентровое исследование, выполненное с января 2017 по июнь 2022 г, были включены 129 пациентов с ТБА, которые были разбиты на 2 группы. Первая группа (n=85) получала высокие дозы ИГКС/ДДБА±ДДХЛ±монтелукаст, у части пациентов использовались СГКС; вторая группа (n=44) использовала аналогичную стандартную терапию, а также дополнительно ГИБТ: омализумаб - 9 человек, меполизумаб – 8 человек, бенрализумаб – 11 человек, дупилумаб – 16 человек. Омализумаб (Ксолар) применялся 1-2 раза в месяц подкожно, доза рассчитывалась с учетом массы тела пациента и уровня общего IgE; меполизумаб (Нукала) вводился подкожно каждые 4 недели по 100 мг; бенрализумаб (Фазенра) использовался по 30 мг подкожно каждые 4 недели в течение первых 3 месяцев и далее через каждые 8 недель; дупилумаб (Дупиксент) вводился подкожно, первая доза составляла 600 мг и далее препарат применялся по 300 мг каждые 2 недели. У 13 больных срок лечения препаратами МАТ против основных цитокинов Т2-воспаления составил от 1 до двух лет, у 31 больного - от 2 до 5 лет. Клиническая оценка пациентов с ТБА,

получавших стандартную и биологическую терапию, проводилась каждые 3 месяца.

2.3.14. Методы статистической обработки материалов исследования

Все данные респондентов были внесены в единую базу данных. Для анализа данных использована статистическая программа SAS, версия 9.4. Описательная статистика была рассчитана для всех переменных. С помощью критерия Колмогорова-Смирнова выполнялась оценка соответствия данных нормальному закону распределения. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение, приведены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$) или в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением ($M \pm \sigma$); с ненормальным распределением – в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me (Q1-Q3)$, $Q1$ соответствует 25 перцентилю, $Q3$ – 75 перцентилю), категориальные переменные - в виде частот и процентов. Для нормально распределенных величин Т-тест использовался для определения статистических различий средних при сравнениях в двух группах, сравнения в трех и более группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). При сравнительном анализе данных с ненормальным распределением для сравнения двух групп были использованы непараметрические критерии Манна-Уитни, при сравнении трех и более групп - критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения категориальных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона.

Для поиска влияющих на исход лечения больных ТБА предикторов и оценки риска благоприятного исхода (достижения КРЗ по снижению числа ежегодных обострений астмы) применяли модель бинарной логистической регрессии. Вероятность благоприятного исхода рассчитывалась по формуле:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}};$$

где P – оценка значения истинной вероятности благоприятного исхода для пациента (а именно достижения КРЗ через 1 год), $e=2,72$ – экспонента, z – уравнение логистической регрессии.

Для нахождения выражения для z решалось уравнение регрессии по формуле:

$$Z = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_xX_n;$$

где b_0 – константа; b_1, b_2, b_x – коэффициенты логистической регрессии, X_1, X_2, X_3 – значение независимых переменных.

Полученное значение P можно применять для оценки вероятности, что пациент с определенным сочетанием предикторов будет иметь благоприятный исход и для его отнесения к конкретной итоговой группе.

Прогностическую оценку выявленных предикторов, а также моделей логистической регрессии осуществляли при помощи ROC-анализа; для каждой модели были вычислены чувствительность и специфичность. Значение площади под ROC - кривой (AUC) от 0,9 до 1,0 расценивалось как отличное, от 0,8 до 0,9 - очень хорошее, от 0,7 до 0,8 – хорошее, от 0,6 до 0,7 – среднее, от 0,5 до 0,6 – неудовлетворительное. Для выявления наиболее значимых для целевой переменной предикторов использовался метод пошагового включения переменных в моделях при использовании множественной логистической регрессии. Критическим значением ошибки первого рода при проверке статистических гипотез устанавливалось $\alpha=0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ЕЕ ФЕНОТИПОВ

3.1. Клиническая характеристика больных тяжелой бронхиальной астмой

Клиническая характеристика обследованных пациентов с ТБА в сопоставлении с нетяжелой БА и ХОБЛ представлена в Таблице 3.1. Среди пациентов с астмой любой степени тяжести преобладали женщины. ХОБЛ и сочетание ТБА с ХОБЛ чаще встречались у мужчин. Средний ИМТ был повышен во всех группах пациентов с астмой (более высокое значение ИМТ отмечено при тяжелом течении БА) и находился на верхней границе нормы у больных ХОБЛ. При ТБА диагноз ставился позже, чем при нетяжелой астме и у подавляющего большинства (81%) пациентов симптомы болезни впервые возникли в возрасте ≥ 18 лет. Более поздно БА диагностировалась при сочетании с ХОБЛ. Еще старше были пациенты с изолированной ХОБЛ. Наиболее высокий образовательный статус больные имели при нетяжелой астме, - по сравнению с пациентами с ТБА, сочетанием ТБА и ХОБЛ и изолированной ХОБЛ. Частота стойкой утраты трудоспособности была наименьшей при нетяжелой БА и максимальной – при сочетании ТБА и ХОБЛ.

У 17% больных тяжелой астмой заболевание в течение первого года после постановки диагноза было признано тяжелым (в среднем, в возрасте $59 \pm 2,1$ года). Среди них у 40% имелась сопутствующая ХОБЛ, когда-либо курили 62% пациентов и 49% продолжали курить в момент обследования. В 83% случаев пациенты с ТБА изначально страдали нетяжелой астмой и утяжеление болезни произошло через 2-58 лет (в среднем, через 13 лет); средний возраст, когда астма стала тяжелой, в этой группе составил $54 \pm 1,5$ года ($p > 0,05$ по сравнению с исходно страдавшими тяжелой астмой).

Среднее количество перенесенных в течение предшествующего года тяжелых обострений было наименьшим при нетяжелой БА (1,3) по сравнению с

ХОБЛ (1,7) и ТБА (2,0, $p < 0,001$). Около 2/3 больных ТБА переносили 2 и более обострений за год. Пациенты с ТБА имели в анамнезе максимальное число госпитализаций, пребываний в ОРИТ и интубаций, - по сравнению с больными ХОБЛ и нетяжелой БА. Частота ГЗТБА достигала 15%. Доля получавших ГИБТ больных ТБА составила 23%.

Контроль астмы при ТБА был хуже, чем при нетяжелой БА (выше средний балл АСQ-5, больше доля пациентов с неконтролируемым течением болезни АСQ-5 $\geq 1,5$ балла) и самые низкие значения контроля демонстрировали пациенты при сочетании тяжелой астмы и ХОБЛ (Таблица 3.1). Все шкалы вопросника SGRQ для оценки респираторной функции (симптомы, активность, влияние и общий балл) были значимо хуже у больных ТБА по сравнению с астмой легкой и средней тяжести, особенно у имевших сопутствующую ХОБЛ.

Несмотря на многократные рекомендации врачей и широкую доступность информации о вреде курения (особенно актуально для больных астмой), половина пациентов с ТБА (чаще мужчины) имели анамнез курения когда-либо в течение жизни и значительная их часть (более 20%) были активными курильщиками во время исследования (Таблица 3.1). Сопутствующая ХОБЛ при тяжелой астме встречалась намного чаще (27%), чем при нетяжелой (2%, $p < 0,001$). При отсутствии ХОБЛ частота курения не различалась у больных астмой разной степени тяжести и составляла примерно одну треть, у пациентов с ХОБЛ и при сочетании БА и ХОБЛ когда-либо курили 98-99%. Доля активно курящих на момент включения в исследование была максимальной при изолированной ХОБЛ (63%), а минимальной, - при ТБА без ХОБЛ (8%). Величина среднего ИКЧ у курильщиков была наибольшей при ХОБЛ (44 пачко/лет) и наименьшей – при нетяжелой БА (12 пачко-лет) и ТБА без сопутствующей ХОБЛ (14 пачко-лет). Более 30% больных тяжелой астмой подвергались пассивному курению дома или на работе. Наличие вредных условий труда (воздействие различных пылей, химических веществ, металлов, лекарственных препаратов и проч.) отмечали 27% больных ТБА (преимущественно мужчины).

Таблица 3.1 - Клиническая характеристика больных ТБА в сравнении с нетяжелой астмой и ХОБЛ (n=1130)

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₃₋₄	P ₄₋₅	P ₂₋₅	P ₃₋₅
n (мужчины, %)	643 (40)	314 (34)	230 (26)	84 (55)	173 (80)	0,074	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Возраст, годы	45,7±0,6 (18-81)	55,1±0,7 (18-90)	53,8±0,9 (18-90)	58,8±1,0 (38-82)	62,7±0,7 (40-89)	<0,001	<0,001	0,078	0,244	<0,001	<0,001
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	27±0,2 (16-51)	28±0,4 (15-53)	28±0,4 (15-53)	27±0,7 (16-48)	25±0,4 (15-56)	0,025	0,043	0,804	0,076	<0,001	<0,001
Высшее образование, n (%)	392 (61)	141 (45)	113 (49)	28 (33)	73 (42)	<0,001	0,021	0,019	0,215	0,651	0,163
Возраст дебюта БА, лет	34±0,8 (1-78)	37±1 (0,5-78)	34±1 (0,5-75)	45±2 (3-78)	-	0,018	0,951	<0,001	-	-	-
Возраст постановки диагноза ХОБЛ, лет	52±4 (45-64)	52±1 (38-79)	-	52±1 (38-79)	57± 0,8 (35-81)	0,998	-	-	0,024	0,024	-
Раннее начало БА (<18 лет), n (%)	121 (19)	60 (19)	48 (21)	11 (13)	-	0,999	0,511	0,109	-	-	-
Начало астмы от 18 до 40 лет, n (%)	244 (38)	88 (28)	76 (33)	12 (14)	-	0,002	0,177	0,001	-	-	-
Позднее начало астмы (≥40 лет), n (%)	278 (43)	166 (53)	106 (46)	61 (73)	-	0,004	0,431	<0,001	-	-	-
Длительность БА, годы	11±0,5 (1-59)	17±0,8 (1 – 63)	19±0,8 (1-59)	13±1,5 (1-63)	-	<0,001	<0,001	0,002	-	-	-
Длительность ХОБЛ, годы	7,2±2,13 (1-30)	8,9±0,66 (1-31)	-	8,9±0,66 (1-31)	10,4±0,52 (1-33)	0,945	-	-	0,543	0,543	-

Продолжение Таблицы 3.1

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₃₋₄	P ₄₋₅	P ₂₋₅	P ₃₋₅
Наличие стойкой утраты трудоспособности, n (%)	51 (8)	153 (49)	108 (47)	45 (54)	80 (46)	<0,001	<0,001	0,209	0,255	0,672	0,842
Обострения в течение предшествующего года, n	1,3±0,1 (0-5)	2,0±0,1 (0-12)	2,0±0,1 (0-12)	2,0±0,1 (0-6)	1,7±0,1 (0-5)	<0,001	<0,001	0,964	0,042	0,023	0,059
≥2 обострений в течение предшествующего года, n (%)	231 (36)	210 (67)	155 (67)	55 (65)	83 (48)	<0,001	<0,001	0,740	0,010	<0,001	<0,001
Госпитализаций в течение жизни по поводу обострений БА и/или ХОБЛ, n	1,0±0,1 (0-20)	5,3±0,4 (0-40)	5,6±0,5 (0-40)	4,6±0,4 (0-20)	1,9±0,2 (0-10)	<0,001	<0,001	0,315	<0,001	<0,001	<0,001
Госпитализаций в ОРИТ в течение жизни по поводу обострений БА и/или ХОБЛ, n	0,02±0,01 (0-3)	0,4±0,1 (0-10)	0,4±0,1 (0-10)	0,3±0,1 (0-4)	0,1±0,03 (0-2)	<0,001	<0,001	0,560	0,129	<0,001	<0,001
Интубаций в течение жизни по поводу обострений БА и/или ХОБЛ, n	0,0±0,0 (0-1)	0,1±0,02 (0-4)	0,1±0,03 (0-4)	0,1±0,03 (0-2)	0,02±0,01 (0-1)	<0,001	<0,001	0,627	0,808	0,066	0,042
Наследственность, отягощенная по легочным заболеваниям, n (%)	264 (41)	145 (46)	117 (51)	28 (33)	12 (7)	0,142	0,009	0,005	<0,001	<0,001	<0,001
Наследственность, отягощенная по аллергическим заболеваниям, n (%)	315 (49)	145 (46)	117 (51)	28 (33)	10 (6)	0,383	0,603	0,005	<0,001	<0,001	<0,001

Продолжение Таблицы 3.1

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₃₋₄	P ₄₋₅	P ₂₋₅	P ₃₋₅
Атопия, n (%)	553 (86)	203 (65)	161 (70)	42 (50)	9 (5)	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Аллергический ринит, n (%)	521 (81)	201 (64)	159 (69)	42 (50)	9 (5)	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Атопический дерматит в детстве, n (%)	71 (11)	46 (15)	39 (17)	7 (8)	3 (2)	0,077	0,019	0,046	0,021	<0,001	<0,001
Атопический дерматит во взрослом возрасте, n (%)	13 (2)	22 (7)	16 (7)	6 (7)	2 (1)	<0,001	<0,001	0,999	0,008	0,003	0,004
Сенсибилизация к клещам домашней пыли, n (%)	469 (73)	182 (58)	145 (63)	37 (44)	5 (3)	<0,001	0,017	0,003	<0,001	<0,001	<0,001
Сенсибилизация к аллергенам животных, n (%)	296 (46)	116 (37)	92 (40)	24 (29)	3 (2)	0,013	0,136	0,079	<0,001	<0,001	<0,001
Сенсибилизация к пыльце растений, n (%)	251 (39)	94 (30)	76 (33)	18 (21)	3 (2)	0,010	0,147	0,051	<0,001	<0,001	<0,001
Сенсибилизация к плесневым грибам, n (%)	39 (6)	23 (7)	16 (7)	7 (8)	0 (0)	0,594	0,697	0,831	<0,001	<0,001	<0,001
Сенсибилизация к ≥ 2 неродственным аллергенам, n (%)	264 (41)	112 (36)	92 (40)	20 (24)	0 (0)	0,126	0,858	0,004	<0,001	<0,001	<0,001
Наличие лекарственной непереносимости, n (%)	161 (25)	100 (32)	78 (34)	22 (26)	9 (5)	0,023	0,009	0,178	<0,001	<0,001	<0,001
Аспириновая астма, n (%)	34 (5)	51 (16)	43 (19)	8 (10)	-	<0,001	<0,001	0,032	-	-	-

Продолжение Таблицы 3.1

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₃₋₄	P ₄₋₅	P ₂₋₅	P ₃₋₅
ПОКАЗАТЕЛИ КОНТРОЛЯ АСТМЫ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ											
АСQ-5, средний балл	1,54±0,05 (0-5,20)	2,58±0,07 (0 -5,80)	2,50±0,08 (0-5,80)	2,82±0,14 (0,40-5,00)	-	<0,001	<0,001	<0,001	-	-	-
АСQ-5≥1,5, %	48	83	82	86	-	<0,001	<0,001	0,388	-	-	-
SGRQ, симптомы, баллы	50±2 (0-100)	59±2 (0-98)	54±2 (0-97)	68±2 (9-98)	60±2 (4-100)	<0,001	0,407	0,002	0,148	0,954	0,257
SGRQ, активность, баллы	35±2 (0-100)	57±1 (5-100)	54±2 (5-100)	62±2 (12-100)	55±2 (0-100)	<0,001	<0,001	0,209	0,228	0,719	0,999
SGRQ, влияние, баллы	28±1 (9-89)	41±1 (2-96)	37±2 (2-87)	48±3 (4-96)	40±2 (2-91)	<0,001	<0,001	0,015	0,099	0,912	0,819
SGRQ, общий балл	34±1 (0-88)	49±1 (2-93)	45±2 (2-89)	55±2 (14-93)	48±2 (13-90)	<0,001	<0,001	0,008	0,059	0,868	0,828
ЛЕЧЕНИЕ											
КДБА, кол-во ингаляций в сутки	0,9±0,1 (0-12)	3,1 ±0,2 (0-12)	3,0±0,2 (0-12)	3,4±0,3 (0-12)	2,3 ±0,2 (0-10)	<0,001	<0,001	0,634	0,006	0,009	0,056
ИГКС, n (%)	476 (74)	312 (99)	228 (99)	84 (100)	78 (45)	<0,001	<0,001	0,999	<0,001	<0,001	<0,001
ИГКС, суточная доза в мкг по БДП	474±17 (100-2500)	1305±28 (500-4000)	1332±35 (500-4000)	1232±47 (500-2000)	1032±38 (500-2000)	<0,001	<0,001	0,656	<0,001	<0,001	<0,001
Приверженность к лечению (прием более 80% доз ИГКС), n (%)	322 (50)	236 (75)	169 (73)	67 (80)	90 (52)	<0,001	<0,001	0,206	<0,001	<0,001	<0,001
ИГКС/ДДБА, n (%)	347 (54)	265 (84)	198 (86)	67 (80)	66 (38)	<0,001	<0,001	0,195	<0,001	<0,001	<0,001

Продолжение Таблицы 3.1

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₃₋₄	P ₄₋₅	P ₂₋₅	P ₃₋₅
АЛТП, n (%)	167 (26)	53 (17)	48 (21)	5 (6)	2 (1)	0,002	0,131	0,002	0,019	<0,001	<0,001
АСИТ в анамнезе, n (%)	26 (4)	8 (3)	7 (3)	1 (1)	0 (0)	0,418	0,493	0,312	0,188	0,021	0,022
Постоянный прием СГКС, n (%)	0 (0)	47 (15)	38 (17)	9 (11)	5 (3)	<0,001	<0,001	0,192	0,010	<0,001	<0,001
СГКС, суточная доза в мг по преднизолону	-	10±1 (2,5-40)	10±1 (2,5-40)	10±2 (2,5-25)	11±2 (5-15)	0,558	0,733	0,999	0,991	0,949	0,990
ДДХЛ, n (%)	51 (8)	129 (41)	78 (34)	51 (61)	142 (82)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Моноклональные антитела (против IgE, ИЛ-5/рецепторов к ИЛ-5, ИЛ-4,13), %	6 (1)	72 (23)	54 (23)	18(21)	2 (1)	<0,001	<0,001	0,707	<0,001	<0,001	<0,001
ТРИГГЕРЫ ОБОСТРЕНИЙ И УТРАТЫ КОНТРОЛЯ											
Анамнез курения, n (%)	226 (36)	157 (50)	76 (33)	82 (98)	171 (99)	<0,001	0,414	<0,001	0,483	<0,001	<0,001
Курят в настоящее время, n (%)	94 (15)	66 (21)	19 (8)	48 (57)	109 (63)	0,020	0,007	<0,001	0,334	<0,001	<0,001
Индекс курящего человека, пачко-лет	12±1 (0,2-70)	27±2 (0,3-180)	14±2 (0,25-52)	38±3 (2,5-180)	44±1 (15-70)	<0,001	0,960	<0,001	0,999	<0,001	<0,001
Сочетание с ХОБЛ, n (%)	13 (2)	85 (27)	0 (0)	84 (100)	173 (100)	<0,001	0,031	<0,001	0,999	<0,001	-

Продолжение Таблицы 3.1

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₃₋₄	P ₄₋₅	P ₂₋₅	P ₃₋₅
Пассивное курение, n (%)	154 (24)	100 (32)	53 (23)	50 (59)	24 (29)	0,009	0,760	<0,001	<0,001	0,493	0,172
Наличие профессиональных вредностей, n (%)	154 (24)	85 (27)	48 (21)	38 (45)	18 (22)	0,314	0,355	<0,001	<0,001	0,224	0,809
Неблагоприятные бытовые условия (влажность и плесневые грибы), n (%)	26 (4)	20 (6)	12 (5)	8 (10)	2 (1)	0,168	0,519	0,107	<0,001	0,009	0,026
Наличие животных и птиц дома, %	231 (36)	127 (40)	83 (36)	34 (40)	12 (7)	0,230	0,999	0,516	<0,001	<0,001	<0,001
СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ											
Сопутствующие и перенесенные ранее заболевания дыхательной системы, n (%), В том числе											
- Пневмонии, n (%)	495 (77)	279 (89)	200 (87)	79 (94)	128 (74)	<0,001	0,001	0,081	<0,001	<0,001	<0,001
- Туберкулез легких, n (%)	193 (30)	157 (50)	108 (47)	49 (58)	85 (49)	<0,001	<0,001	<0,001	0,176	0,824	0,691
- Синусит без полипоза, n (%)	51 (8)	38 (12)	26 (11)	12 (14)	16 (9)	0,046	0,168	0,466	0,223	0,310	0,510
- Синусит с полипозом, n (%)	193 (30)	129 (41)	101 (44)	28 (33)	12 (7)	0,001	<0,001	0,079	<0,001	<0,001	<0,001
- Операции в полости носа и придаточных пазух, n (%)	71 (11)	66 (21)	55 (24)	11 (13)	7 (4)	<0,001	<0,001	<0,001	0,008	<0,001	<0,001
	58 (9)	57 (18)	47 (20)	10 (12)	5 (3)	<0,001	<0,001	0,101	0,004	<0,001	<0,001

Продолжение Таблицы 3.1

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₃₋₄	P ₄₋₅	P ₂₋₅	P ₃₋₅
Заболевания сердечно-сосудистой системы, n (%)	283 (44)	220 (70)	150 (65)	68 (82)	145 (84)	<0,001	<0,001	0,004	0,686	0,001	<0,001
Заболевания нервной системы, n (%)	84 (13)	82 (26)	51 (22)	29 (35)	47 (27)	<0,001	0,001	0,019	0,188	0,811	0,246
Заболевания системы крови, n (%)	84 (13)	50 (16)	38 (17)	12 (14)	10 (6)	0,209	0,134	0,523	0,022	0,001	0,001
Заболевания желудочно-кишечно- го тракта, n (%)	251 (39)	173 (55)	69 (30)	5 (65)	78 (45)	<0,001	0,015	<0,001	0,003	0,035	0,002
ГЭРБ, n (%)	90 (14)	72 (23)	52 (23)	20 (24)	8 (10)	0,001	0,002	0,853	0,003	<0,001	<0,001
Заболевания опорно- двигательного аппарата, n (%)	148 (23)	135 (43)	97 (42)	38 (45)	57 (33)	0,003	<0,001	0,634	0,062	0,138	0,066
Заболевания эндокринной системы, n (%)	103 (16)	94 (30)	71 (31)	23 (27)	26 (15)	<0,001	<0,001	0,621	0,021	<0,001	<0,001
Заболевания репродуктивной системы, n (%)	122 (19)	82 (26)	58 (25)	25 (30)	24 (14)	0,013	0,053	0,373	0,002	0,002	0,007
Доброкачественные новообразования, n (%)	96 (15)	44 (14)	25 (11)	18 (21)	16 (9)	0,681	0,133	0,022	0,007	0,107	0,510

Продолжение Таблицы 3.1

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₃₋₄	P ₄₋₅	P ₂₋₅	P ₃₋₅
Злокачественные новообразования, n (%)	19 (3)	19 (6)	12 (5)	8 (10)	12 (7)	0,026	0,158	0,107	0,405	0,665	0,397
Заболевания мочевыводящей системы, n (%)	77 (12)	60 (19)	39 (17)	18 (22)	19 (11)	0,004	0,055	0,312	0,192	0,022	0,090
Заболевания глаз, n (%)	32 (5)	38 (12)	23 (10)	13 (16)	48 (28)	<0,001	0,008	0,142	0,135	<0,001	<0,001

Приверженными базисной терапии считались пациенты, принявшие в течение последнего года $\geq 80\%$ назначенных доз ИГКС. Дозы ИГКС рассчитывались в мкг в пересчете на беклометазона дипропионат (БДП) согласно рекомендациям GINA 2020. Дозы СГКС определялись в пересчете на преднизолон (мг).

Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$ (минимальное-максимальное значение), качественные показатели – в виде чисел и частот. Сравнения в трех и более группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона.

При сочетании тяжелой астмы и ХОБЛ наиболее часто встречалось как воздействие пассивного курения (59%), так и присутствие профессиональных вредностей (45%). Периодически злоупотребляли алкоголем 11% пациентов с ТБА (чаще мужчины). Многие пациенты с тяжелой астмой (до 40%) не выполняли рекомендации врачей по обеспечению гипоаллергенного быта и держали дома животных (собаки, кошки, хомяки, морские свинки, крысы, хорьки и др.), а также птиц (попугаи, канарейки, вороны и др.), что было значимо чаще, чем у больных ХОБЛ (7%, $p < 0,001$). Проживали во влажных помещениях с наличием плесени 6% пациентов с ТБА и 1% ($p < 0,01$) больных ХОБЛ.

При сочетании БА и ХОБЛ у 2/3 больных первой возникла астма (средний возраст дебюта 41 год). В последующем, при наличии длительного стажа курения и/или воздействия вредных производственных факторов, появились признаки ХОБЛ (средний возраст возникновения симптомов - около 50 лет). У 1/3 пациентов вначале возникла ХОБЛ (средний возраст дебюта 54 года), симптомы БА стали появляться позже [14]. При исследовании функции легких у них выявлялся достоверный прирост в бронхолитической пробе и был установлен диагноз астмы (средний возраст 57 лет); более чем у половины этих больных имелась отягощенная наследственность и в течение жизни встречались те или иные аллергические заболевания (например, АР, атопический дерматит, непереносимость лекарственных препаратов и другое [14, 41].

Среди пациентов с обструктивной патологией легких (БА и ХОБЛ) наиболее часто (Таблица 4) другие заболевания верхних и нижних ДП встречались при тяжелом течении астмы: перенесенные ранее пневмонии и туберкулез легких, операции в полости носа и придаточных пазух носа, сопутствующий хронический синусит с полипозом и без полипоза. Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы чаще выявлялись у пациентов при наличии ХОБЛ, - как изолированной ХОБЛ, так и в сочетании с ТБА. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) более часто сопровождала тяжелую астму (23%) по сравнению с нетяжелой БА (14%) и ХОБЛ (10%).

3.2. Функциональная характеристика больных тяжелой бронхиальной астмой

Функция легких у больных ТБА в сравнении с нетяжелой БА и ХОБЛ оценивались на основании показателей спирограммы (Таблица 3.2), из которых видно, что наиболее низкие значения $ОФВ_1$ и $МОС_{50}$ отмечены у больных изолированной ХОБЛ, а также при сочетании ХОБЛ с ТБА; при изолированной тяжелой астме и при нетяжелой БА уровни были значимо выше.

Частота ФО ДП была существенно выше при ТБА (70%), чем при нетяжелой БА (24%, $p < 0,001$) и более подробно данный фенотип астмы описан в соответствующем разделе (3.5.4). Наибольший прирост по $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ в пробе в бронхолитиком отмечался при ТБА, наибольший прирост по $МОС_{50}$ – при нетяжелой БА. Представляется значимым, что у более чем у трети больных ХОБЛ без сопутствующей астмы выявлена положительная проба с бронхолитиком (прирост $ОФВ_1$ на $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл после ингаляции 400 мкг сальбутамола), прирост $ОФВ_1$ был сопоставим с таковым при нетяжелой БА, а прирост ФЖЕЛ опережал нетяжелую астму, но был ниже, чем при ТБА.

Была предпринята попытка функционально охарактеризовать сочетание ТБА и ХОБЛ. Выявлено, что при одновременном наличии обоих заболеваний по сравнению с изолированной тяжелой астмой значимо ниже были относительные и абсолютные значения $ОФВ_1$, $МОС_{50}$, величина $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ после пробы с бронхолитиком и достоверно реже выявлялась положительная проба с бронхолитиком за счет более низкого абсолютного прироста по $ОФВ_1$. При изолированной ХОБЛ по сравнению с сочетанием ТБА и ХОБЛ исходные относительные значения $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и $МОС_{50}$ значимо не различались, но был отмечен меньший относительный и абсолютный прирост по $ОФВ_1$ в пробе с бронхолитиком (хотя частота положительной пробы значимо не различалась), выше был относительный прирост ФЖЕЛ и абсолютный прирост $МОС_{50}$, ниже было значение постбронходилатационного $ОФВ_1/ФЖЕЛ$.

Таблица 3.2 - Функциональная характеристика больных тяжелой бронхиальной астмой в сравнении с больными нетяжелой астмой и хронической обструктивной болезнью легких согласно данным спирограммы (n=1130)

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₃₋₄	P ₄₋₅	P ₂₋₅	P ₃₋₅
n	643	314	230	84	173						
ОФВ ₁ , % должного до пробы с бронхолитиком	85±0,8 (30-169)	54±1,1 (18-116)	56±1,3 (18-116)	47±1,7 (19-103)	46±1,4 (13-102)	<0,001	<0,001	0,005	0,987	<0,001	<0,001
ОФВ ₁ до пробы с бронхолитиком, л	2,76±0,04 (0,54-5,82)	1,54±0,04 (0,40-4,99)	1,61±0,05 (0,40-4,99)	1,34±0,05 (0,55-3,40)	1,40±0,05 (0,37-3,84)	<0,001	<0,001	0,224	0,980	0,230	0,116
ФЖЕЛ, % должного до пробы с бронхолитиком	97±0,8 (38-160)	75±1,1 (22-130)	76±1,3 (22-130)	73±2,1 (35-117)	79±1,5 (31-122)	<0,001	<0,001	0,834	0,436	0,409	0,778
ФЖЕЛ до пробы с бронхолитиком, л	3,74±0,05 (0,89-7,65)	2,62±0,06 (0,85-6,79)	2,63±0,07 (0,85-6,79)	2,62±0,10 (1,11-5,56)	2,90±0,08 (1,06-6,07)	<0,001	0,006	0,993	0,389	0,068	0,130
МОС ₅₀ , % должного до пробы с бронхолитиком	60±1,3 (7-211)	28±1,2 (5-113)	31±1,4 (6-113)	19±1,5 (5-82)	20±1,1 (4-73)	<0,001	<0,001	0,020	0,997	0,017	0,001
МОС ₅₀ до пробы с бронхолитиком, л	2,51±0,06 (0,26-7,91)	1,00±0,05 (0,14-5,18)	1,12±0,06 (0,14-5,18)	0,66±0,05 (0,24-3,24)	0,69±0,06 (0,10-3,45)	<0,001	<0,001	0,110	0,998	0,066	0,012
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком	0,77±0,01 (0,44-1,18)	0,62±0,01 (0,28-1,04)	0,65±0,01 (0,28-1,04)	0,54±0,01 (0,28-0,70)	0,49±0,01 (0,24-0,83)	<0,001	<0,001	0,005	0,987	<0,001	<0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<0,70, n (%)	154 (24)	220 (70)	136 (59)	84 (100)	171 (99)	<0,001	<0,001	<0,001	0,974	<0,001	<0,001

Продолжение Таблицы 3.2

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₃₋₄	P ₄₋₅	P ₂₋₅	P ₃₋₅
Положительная проба с бронхо-литиком, n (%)	296 (46)	195 (62)	152 (66)	43 (51)	61 (35)	<0,001	<0,001	0,438	0,048	<0,001	<0,001
Прирост по ОФВ ₁ , мл	328±11 (-150-1640)	303±19 (-100-1530)	321±22 (-100-1530)	254±33 (-100-1210)	182±17 (-90-1060)	0,478	0,994	0,339	0,280	<0,001	<0,001
Прирост по ОФВ ₁ , %	14±0,6 (-9-101)	22±1,5 (-10-120)	23±1,8 (-10-120)	20±2,9 (-4-88)	15±1,6 (-11-70)	<0,001	<0,001	0,718	0,137	<0,001	<0,001
Прирост по ФЖЕЛ, мл	248±14 (-370-1540)	374±24 (-240-1630)	375±27 (-240-1520)	373±48 (-240-1630)	304±28 (-310-1480)	<0,001	<0,001	0,999	0,493	0,096	0,164
Прирост по ФЖЕЛ, %	8±0,5 (-11-71)	16±1,1 (-8-84)	16±1,2 (-7-84)	16±2,3 (-8-64)	12±1,1 (-14-70)	<0,001	<0,001	0,999	0,181	0,005	0,009
Прирост по МОС ₅₀ , мл	598±24 (-320-2740)	267±22 (-210-2830)	301±27 (-210-2830)	165±30 (-100-980)	109±15 (-170-900)	<0,001	<0,001	0,273	0,866	0,013	0,003
Прирост по МОС ₅₀ , %	30±1,3 (-12-171)	32±2,5 (-23-164)	34±2,9 (-21-161)	26±4,7 (-23-164)	20±3,6 (-34-310)	0,706	0,599	0,575	0,706	0,016	0,007

Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$ (минимальное-максимальное значение), качественные показатели – в виде чисел и частот. Сравнения в трех и более группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона.

3.2.1. Динамика показателей спирометрии у больных тяжелой бронхиальной астмой в ходе 5-летнего наблюдения

Рисунок 3.1 демонстрирует динамику предбронходилатационного $ОФВ_1$ у пациентов с БА нетяжелого (легкого и среднетяжелого) течения, у больных ТБА, ХОБЛ и при сочетании ТБА и ХОБЛ в течение 5 лет проспективного наблюдения. Наиболее высокие показатели функции легких исходно и в последующем отмечены у больных нетяжелой БА, более низкие – у больных ТБА, изолированной ХОБЛ. Сочетание ХОБЛ и ТБА характеризуется наиболее низкими показателями по сравнению с тяжелой астмой без ХОБЛ или ХОБЛ без астмы.

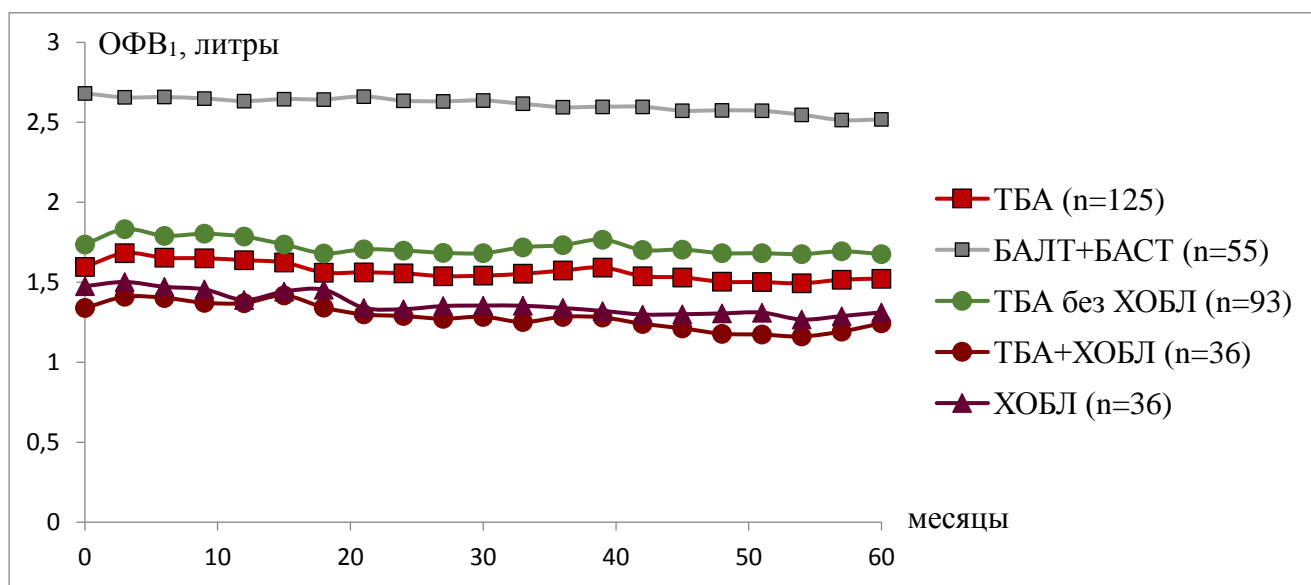
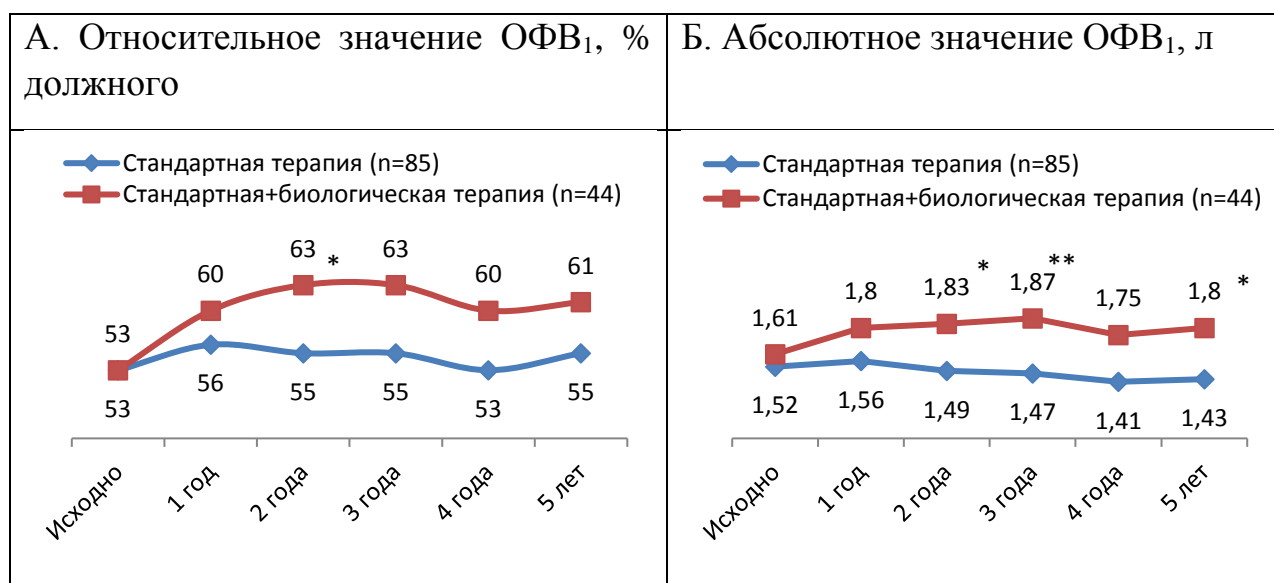


Рисунок 3.1 - Динамика предбронходилатационного $ОФВ_1$ в течение 5 лет у пациентов с обструктивными заболеваниями легких (БА и ХОБЛ)

Среднегодовой темп снижения $ОФВ_1$ за 5 лет наблюдения при нетяжелой астме составил 33 ± 12 мл, при ТБА - 15 ± 10 мл ($p > 0,05$), при ХОБЛ - 33 ± 13 мл ($p > 0,05$). При изолированной тяжелой астме ежегодная потеря $ОФВ_1$ была 12 ± 14 мл, при сочетании с ХОБЛ - 19 ± 11 мл ($p > 0,05$).

Динамика результатов исследования функции легких (спирометрия, $ОФВ_1$) в течение 5 лет у больных ТБА, получавших разные варианты лечения, представлена на Рисунке 3.2А и Рисунке 3.2Б. В группе пациентов, получавших стандартную терапию, значимых изменений $ОФВ_1$ за 5-летний период не произошло, тогда как у получавших препараты МАТ больных отмечена тенденция к повышению $ОФВ_1$ (относительные и абсолютные значения) уже в течение 1 года лечения, и эти различия сохранялись в последующем.



* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Рисунок 3.2 - Величина предбронходилатационного $ОФВ_1$ у пациентов с ТБА в течение 5 лет при разных вариантах лечения

Среднегодовой темп снижения предбронходилатационного $ОФВ_1$ на фоне стандартной терапии составил 18 ± 12 мл/год, при использовании иммунобиологической терапии отмечался прирост $ОФВ_1$ в среднем на 30 ± 13 мл/год ($p=0,015$). В Таблице 3.3 представлены значимые корреляции среднегодового темпа снижения $ОФВ_1$ в мл с характеристиками 129 больных ТБА, которые проспективно наблюдались в течение 5 лет.

Таблица 3.3 - Связь среднегодового темпа снижения ОФВ₁ за 5 лет с клинико-функциональными характеристиками пациентов с ТБА (n=129), корреляции Спирмена (p <0,05)

Признак	Среднего- довое снижение ОФВ ₁ , мл (n=129)	Снижение ОФВ ₁ более 30 мл в год (n=44)	Снижение ОФВ ₁ от -30 мл до +30 мл в год (n=48)	Повыше- ние ОФВ ₁ более 30 мл в год (n=37)
Клинические характеристики				
Возраст дебюта БА, годы	0,18	-	-	-
Возраст, в котором астма стала тяжелой, годы	-	-	-	-0,23
Количество обострений ТБА за 1 год исходно, n	-0,22	-	-	0,23
Количество обострений ТБА в течение 5 года лечения, n	0,20	-	-	-
Сопутствующая ХОБЛ	0,24	0,18	-	-0,20
Наследственность, отягощенная по легочным заболеваниям	-0,22	-	-	-
Тяжесть сопутствующего аллергического ринита	-	-	-0,22	0,25
Наличие лекарственной непереносимости	-	0,18	-0,23	-
Наличие плесени дома или на рабочем месте	-	-	0,23	-
Курение когда-либо	-	-	-	-0,20
Курение в настоящее время	-	0,27	-0,25	-
ИКЧ, пачко-годы	0,38	0,30	-	-
Наличие сопутствующего синусита	-	-	-0,23	-
Наличие заболеваний мочевыводящей системы	0,19	0,22	-	-
Наличие заболеваний глаз	-	-0,33	0,56	-
Комплаинс по применению ИГКС	-0,24	-0,31	0,25	-
Применение ДДХА	-	-	0,19	-0,20

Продолжение Таблицы 3.3

Признак	Среднего- довое снижение ОФВ ₁ , мл	Снижение ОФВ ₁ более 30 мл в год	Снижение ОФВ ₁ от - 30 мл до +30 мл в год	Повыше- ние ОФВ ₁ более 30 мл в год
Применение АЛТ	-	-	-	0,19
Удовлетворенность пациента лечением через 1 год (PSIG)	-	-	0,20	-
Удовлетворенность пациента лечением через 5 лет (PSIG)	0,21	-	-	-
Удовлетворенность врача лечением через 5 лет (CSIG)	0,21	-	-	-
Контроль астмы (средний балл ACQ-5) исходно	-0,22	-0,18	-	-
Контроль астмы (средний балл ACQ-5) через 1 год	0,20	-	-	-
Контроль астмы (средний балл ACQ-5) через 4 года	0,22	-	-	-0,22
Контроль астмы (средний балл ACQ-5) через 5 лет	0,22	-	-	-
Наличие неконтро- лируемой астмы (ACQ- 5 \geq 1,5 балла) исходно	-0,22	-	-	-
Наличие неконтроли- руемой астмы (ACQ-5 \geq 1,5 балла) через 1 год	0,19	-	-	-
Наличие неконтроли- руемой астмы (ACQ-5 \geq 1,5 балла) через 4 года	0,20	-	-	-0,20
Наличие неконтролируемой астмы (ACQ-5 \geq 1,5 балла) через 5 лет	0,22	-	-	-
Качество жизни SGRQ, симптомы через 2 года	0,27	0,21	-	-0,24
Качество жизни SGRQ, симптомы через 3 года	0,27	0,23	-	-
Качество жизни SGRQ, симптомы через 4 года	0,26	-	-	-0,24
Качество жизни SGRQ, симптомы через 5 лет	0,26	-	-	-0,23

Продолжение Таблицы 3.3

Признак	Среднего- довое снижение ОФВ ₁ , мл	Снижение ОФВ ₁ более 30 мл в год	Снижение ОФВ ₁ от -30 мл до +30 мл в год	Повыше- ние ОФВ ₁ более 30 мл в год
Качество жизни SGRQ, общий балл через 3 года	0,20	-	-	-
Качество жизни SGRQ, общий балл через 4 года	0,20	-	-	-
Качество жизни SGRQ, общий балл через 5 лет	0,24	-	-	-
Маркеры воспаления				
ЭОЗ исходно, кл/мкл	-	-	-0,19	-
ЭОЗ через 3 года, кл/мкл	-	0,23	-0,19	-
ЭОЗ \geq 150 кл/мкл через 3 года	-	0,27	-	-
ЭОЗ \geq 150 кл/мкл через 4 года	-	0,19	-	-
ЭОЗ \geq 150 кл/мкл через 5 лет	-	0,18	-	-
FeNO исходно, ppb	-0,24	-	-0,22	0,32
FeNO через 1 год, ppb	-	-	-	0,27
FeNO через 3 года, ppb	-	-	-0,21	-
FeNO \geq 20 ppb исходно	-	-	-	0,24
Показатели спирограммы				
ОФВ ₁ через 2 года, л	-0,21	-	-	0,18
ОФВ ₁ через 3 года, л	-0,26	-	-	0,24
ОФВ ₁ через 4 года, л	-0,29	-0,19	-	0,26
ОФВ ₁ через 5 лет, л	-0,28	-	-	0,26
ОФВ ₁ через 1 год, % должного	-0,18	-	-	-
ОФВ ₁ через 2 года, % должного	-0,27	-	-	0,25
ОФВ ₁ через 3 года, % должного	-0,26	-	-	0,28
ОФВ ₁ через 4 года, % должного	-0,33	-0,22	-	0,29
ОФВ ₁ через 5 лет, % должного	-0,31	-0,21	-	0,29
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после бронхолитика через 3 года	-0,22	-	-	0,22

Продолжение Таблицы 3.3

Признак	Среднего- довое снижение ОФВ ₁ , мл	Снижение ОФВ ₁ более 30 мл в год	Снижение ОФВ ₁ от -30 мл до +30 мл в год	Повыше- ние ОФВ ₁ более 30 мл в год
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после бронхолитика через 4 года	-0,30	-0,21	-	0,28
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после бронхолитика через 5 лет	-0,22	-	-	0,19
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<0,70 после бронхолитика через 4 года	0,21	-	-	-0,20
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<0,70 после бронхолитика через 5 лет	0,18	-	-	-
Положительная проба с брохолитиком (прирост ОФВ ₁ ≥12% и 200 мл)	-0,20	-	-	-
МОС ₅₀ через 2 года, л	-0,18	-	-	0,20
МОС ₅₀ через 3 года, л	-0,23	-	-	0,22
МОС ₅₀ через 4 года, л	-0,28	-0,21	-	0,24
МОС ₅₀ через 5 лет, л	-0,29	-0,18	-	0,27
МОС ₅₀ через 3 года, % должного	-0,22	-0,20	-	0,19
МОС ₅₀ через 4 года, % должного	-0,29	-0,26	-	0,22
МОС ₅₀ через 5 лет, % должного	-0,31	-0,25	-	0,24

Снижение функции легких у больных ТБА, оцениваемое по среднегодовому падению уровня ОФВ₁, положительно коррелировало с более поздним возрастом дебюта БА и количеством обострений ТБА, наличием сопутствующей ХОБЛ и более высоким ИКЧ, худшим контролем астмы и худшим качеством жизни по шкале симптомов и общему баллу SGRQ в ходе лечения. Кроме того, более высокие темпы снижения ОФВ₁ у больных ТБА были связаны с ФО ДП, с более низкими уровнями ОФВ₁, МОС₅₀ исходно и во время наблюдения.

Ускоренное снижение $ОФВ_1$ (более 30 мл в год) при тяжелой астме отмечено у 44 пациентов (35%) и было связано с активным курением, наличием ХОБЛ, высоким ИКЧ и низким комплайнсом по использованию ИГКС, с более высоким уровнем ЭОЗ и долей пациентов с $ЭОЗ \geq 150$ кл/мкл, а также с более низкими показателями спирограммы.

У 37 пациентов (29%) с ТБА в ходе лечения в течение 5 лет отмечалось увеличение $ОФВ_1$ более 30 мл в год. Эти больные исходно имели больше обострений астмы, более тяжелый сопутствующий АР и у них астма приобрела тяжелое течение в более раннем возрасте. У этих пациентов выявлялись более высокие значения FeNO и показателей спирограммы исходно и во время периода наблюдения. Они реже курили, реже использовали ДДХЛ и страдали ХОБЛ.

Остальные 48 пациентов (37%) продемонстрировали среднестатистический темп снижения $ОФВ_1$ от -30 мл до +30 мл. Эти больные имели хороший комплайнс по использованию ИГКС, у них чаще применялись ДДХЛ, они демонстрировали хорошую удовлетворенность лечением через 1 год и имели более низкие показатели маркеров воспаления ДП (ЭОЗ, FeNO).

Частота ФО ДП была преимущественно стабильна на протяжении периода наблюдения и не различалась между группами (исходно 80% и 77%, $p > 0,05$, через 5 лет 84% и 75%, $p > 0,05$). Доля пациентов, демонстрировавших положительную пробу с бронхолитиком, уменьшалась в ходе лечения без значимых различий между группами, при этом среди получавших стандартную терапию значимое снижение частоты положительной пробы было достигнуто через 5 лет (62% исходно, 46% через 5 лет, $p < 0,05$), в группе с биологической терапией – уже в течение 1 года лечения: 75% исходно и 45% через 1 год ($p < 0,01$), 36% через 5 лет ($p < 0,01$).

3.3. Тяжелая бронхиальная астма и курение

При анализе 119 больных ТБА с учетом анамнеза курения было показано, что мужчины преобладали над женщинами как среди активно курящих в период

проведения исследования (41% и 22%, $p < 0,05$), а также среди куривших ранее (40% и 29%, $p > 0,05$). Диагноз БА у никогда не куривших пациентов устанавливался раньше. Частота стойкой утраты трудоспособности была выше у бросивших курить (76%) по сравнению с курящими в настоящее время (50%, $p < 0,05$). Не выявлено значимых различий в зависимости от курения для возраста больных тяжелой БА, ИМТ, образовательного уровня, доли пациентов с ранним появлением симптомов астмы. ИКЧ был выше у продолжающих активно курить. Периодическое злоупотребление алкоголем и наличие профессиональных вредностей чаще встречались в группе имевших анамнез курения, особенно среди продолжавших курить на момент обследования. Животных дома чаще держали пациенты, бросившие курить, по сравнению с некурившими. Частота пассивного курения и наличие неблагоприятных бытовых условий значимо не различались [14, 41].

При исследовании показателей функции легких больных с ТБА в зависимости от анамнеза курения выявлено, что $ОФВ_1$ (% должного) был выше у тех пациентов, которые никогда не курили, и составил 58,2%, - при сравнении с теми, кто являлся бывшим курильщиком (51,3% должного, $p < 0,05$) или активным курильщиком в период исследования (45,9% должного, $p < 0,01$). $ОФВ_1$ у пациентов с сочетанием ТБА и ХОБЛ был значимо ниже, чем у курящих и страдающих астмой больных без сопутствующей ХОБЛ (46,4% и 54,0% должного, $p < 0,05$) [41].

Прирост $ОФВ_1$ после бронхолитической пробы значимо не различался у никогда не куривших, бывших курильщиков и активно куривших в период исследования больных ТБА, но оказался существенно ниже при сочетании астмы с ХОБЛ по сравнению с курившими пациентами с ТБА без ХОБЛ (18% и 30%, $p < 0,01$ и 217 мл и 461 мл, $p < 0,001$) [41]. Частота положительной (прирост $ОФВ_1 \geq 12\%$ и ≥ 200 мл) и резко положительной (прирост $ОФВ_1 \geq 15\%$ и ≥ 400 мл) пробы с бронхолитиком не отличались больных с тяжелой астмой при разном статусе курения. У пациентов с анамнезом курения при наличии ХОБЛ значимо реже, чем у куривших больных тяжелой астмой без ХОБЛ встречались положительная проба с бронхолитиком (42% и 82%, $p < 0,001$) и выраженное увеличение $ОФВ_1$ после этой пробы (9% и 43%, $p < 0,001$). Величина $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ после пробы с

бронхолитиком, которая характеризует обратимость обструкции, была ниже у курящих больных тяжелой астмой по сравнению с некурящими ($p < 0,01$), а также при наличии ХОБЛ по сравнению с курящими больными тяжелой астмой без ХОБЛ (0,53 и 0,66, $p < 0,001$). Величина отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ после пробы с бронхолитиком $< 0,70$, что соответствует неполной обратимости обструкции или наличию ФО ДП, встретилась у 3/4 пациентов с тяжелой астмой и не была связана со статусом курения [41]. При наличии ХОБЛ в 100% случаев выявлялась ФО ДП, у курящих больных ТБА без ХОБЛ - в 43% ($p < 0,001$).

У 75 пациентов с тяжелой астмой были оценены темпы снижения $ОФВ_1$ в зависимости от анамнеза курения. Средний темп снижения на фоне проводимого стандартного лечения составил $7,2 \pm 7,8$ мл в год при длительности наблюдения $4,7 \pm 0,32$ года. Более 30 мл в год теряли 35% больных, от нуля до 30 мл в год – 25% пациентов и прирост показателя отмечался в 40% случаев. У курящих больных с тяжелой астмой $ОФВ_1$ уменьшался быстрее, чем у некурящих ($27 \pm 14,1$ мл в год против $-13 \pm 11,3$ мл в год, $p < 0,05$).

У пациентов с анамнезом курения темп снижения легочной функции не различался при наличии ($18 \pm 11,1$ мл в год) или отсутствии ($11 \pm 20,4$ мл в год, $p > 0,05$) сопутствующей ХОБЛ. Было выявлено, что средний балл АСQ-5 при тяжелой астме был положительно связан со всеми показателями КЖ, оцененными по вопроснику SGRQ: с симптомами ($r = 0,4$, $p < 0,05$), активностью ($r = 0,3$, $p < 0,05$), влиянием болезни ($r = 0,4$, $p < 0,05$) и общим баллом SGRQ ($r = 0,4$, $p < 0,05$),

При оценке проводимого лечения у больных тяжелой астмой относительно статуса курения было определено, что курящие в момент обследования пациенты реже (78%) применяли базисную терапию ИГКС, чем курившие ранее (95%, $p < 0,05$); при этом используемые суточные дозы ИГКС не различались. Хорошая приверженность к лечению, определенная как применение $\geq 75\%$ от назначенных доз ИГКС, у продолжающих курить больных тяжелой астмой была значительно ниже (39%), чем у не имевших анамнеза курения (72%, $p < 0,01$) или у бывших курильщиков (69%, $p < 0,05$). Активно курящие пациенты реже (47%) применяли комбинированную терапию ИГКС/ДДБА, чем больные без анамнеза курения (77%,

$p < 0,01$) или бросившие курить (71%, $p < 0,05$) и достоверно чаще применяли АХДД (28%) относительно пациентов без анамнеза курения (2%, $p < 0,0011$). При наличии ХОБЛ у курящих больных ТБА в 30% случаев применялись препараты АХДД, которые не использовались курящими пациентами без ранее установленного диагноза ХОБЛ и реже использовались ИГКС/ДДБА по сравнению с курящими больными тяжелой астмой без ХОБЛ (46 % и 79 %, $p < 0,01$). Суточная потребность в КДБА, частота использования СГКС и ежедневные дозы СГКС у пациентов с гормонозависимой ТБА не отличались в зависимости от статуса курения или наличия ХОБЛ [41].

3.4. Тяжелая бронхиальная астма у молодых и пожилых пациентов

В Таблице 3.4 приведены значимые ($p < 0,05$) различия между пациентами с ТБА младше и старше 60 лет. У более пожилых больных получены ожидаемо большая длительность астмы, стаж курения и частота сопутствующей ХОБЛ, а также заболеваний нервной системы и злокачественных новообразований, более низкие показатели легочной функции с ФО ДП; они чаще имели стойкую утрату трудоспособности и более низкие показатели КЖ по шкале «Активность» (согласно вопроснику SGRQ).

ТБА у молодых пациентов характеризовалась более высокой частотой атопии и сопутствующих аллергических заболеваний, они чаще демонстрировали положительную пробу с бронхолитиком и имели более высокую потребность в КДБА. Частота использования групп базисных лекарственных препаратов и их дозы не отличались. Не было получено значимых различий по уровню и частоте повышенных маркеров Т2-воспаления у больных ТБА до и после 60-летнего возраста [10].

Таблица 3.4 - Значимые различия между пациентами с ТБА до 60 лет и после 60 лет ($p < 0,05$)

Признак	Пациенты с ТБА до 60 лет (n=194)	Пациенты с ТБА от 60 лет и старше (n=120)	p
Возраст, годы	48±0,7 (18-59)	66±0,5 (60-90)	<0,001
Возраст дебюта БА, годы	30±1,2 (0,5-58)	48±1,3 (4-75)	<0,001
Возраст, когда БА стала тяжелой, годы	43±1,0 (5-59)	59±1,0 (10-80)	<0,001
Число обострений в течение предшествующего года, n	2,2±0,1 (0-12)	1,7±0,1 (0-4)	<0,001
Аспириновая астма, %	20	11	0,041
Сопутствующая ХОБЛ, %	23	34	0,026
Стойкая утрата трудоспособности, %	40	63	<0,001
Наследственность, отягощенная по аллергическим заболеваниям, %	53	36	0,005
Атопия, %	70	57	0,020
Аллергический ринит, %	73	58	0,004
Атопический дерматит в детстве, %	20	6	0,001
Атопический дерматит во взрослом возрасте, %	10	3	0,033
Сенсибилизация к шерсти животных (кошки, собаки), %	49	29	0,001
Наличие животных дома, %	42	28	0,020
Стаж курения, годы	21±1,2 (1-42)	34±2,1 (2-70)	<0,001
ИКЧ, пачко-лет	21±1,7 (0,25-80)	37±4,0 (0,5-180)	<0,001
Заболевания нервной системы, %	21	34	0,014
Заболевания крови, %	19	7	0,003
Заболевания репродуктивной системы, %	22	33	0,039
Злокачественные новообразования, %	3	11	0,007
Заболевания глаз, %	8	18	0,039
Потребность в КДБА за сутки, ингаляций	3,6±0,3 (0-12)	2,5±0,2 (0-10)	0,007
ОФВ ₁ до бронхолитика, литры	1,67±0,05 (0,52-4,99)	1,25±0,05 (0,45-3,21)	<0,001
ФЖЕЛ до бронхолитика, литры	2,83±0,07 (1,09-6,46)	2,29±0,07 (0,48-4,79)	<0,001
МОС ₅₀ до бронхолитика, литры	1,19±0,08 (0,20-5,18)	0,79±0,06 (0,14-4,10)	<0,001
ОФВ ₁ после бронхолитика, литры	2,10±0,06 (0,59-5,13)	1,50±0,05 (0,46-3,24)	<0,001

Продолжение Таблицы 3.4

Признак	Пациенты с ТБА до 60 лет (n=194)	Пациенты с ТБА 60 лет и старше (n=120)	p
ОФВ ₁ после бронхолитика, % должного	68±1,6 (24-126)	60±1,9 (22-106)	0,002
ФЖЕЛ после бронхолитика, литры	3,32±0,08 (0,59-5,13)	2,60±0,07 (1,18-4,97)	<0,001
ФЖЕЛ после бронхолитика, % должного	88±1,4 (47-125)	83±1,8 (44-128)	0,017
МОС ₅₀ после бронхолитика, литры	1,56±0,10 (0,34-5,62)	0,98±0,08 (0,15-4,61)	<0,001
МОС ₅₀ после бронхолитика, % должного	40±2,2 (9-109)	31±2,2 (9-122)	0,005
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ после бронхолитика	0,64±0,01 (0,28-0,104)	0,58±0,01 (0,30-0,97)	0,001
Наличие ФО ДП, %	64	80	0,003
Положительная проба с бронхолитиком, %	68	56	0,036
SGRQ, шкала «Активность», баллы	56±2 (5-100)	63±2 (11-100)	0,019

Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$ (минимальное-максимальное значение), качественные показатели – в виде частот. Т-тест использовался для определения статистических различий средних при сравнениях в двух группах. Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона.

3.5. Фенотипы тяжелой бронхиальной астмы

3.5.1. Частота различных фенотипов тяжелой бронхиальной астмы

Атопический статус при ТБА (65%) подтверждался значимо реже, чем при БА легкой и средней степени тяжести (86%, $\chi^2=56.905$, $p < 0,001$) (Рисунок 3.3). В то же время у больных ТБА намного чаще, чем при нетяжелой БА, выявлялись следующие фенотипы: аспириновая астма (16% и 5%, $\chi^2=31.282$, $p < 0,001$), гормонозависимая астма (15% и 0%, $\chi^2=101.216$, $p < 0,001$), астма с ФО ДП (70% и

24%, $\chi^2=188.438$, $p < 0,001$) и сочетанием с ХОБЛ (27% и 2%, $\chi^2=144.009$, $p < 0,001$), а также астма с ожирением (32% и 23%, $\chi^2=8.954$, $p=0,003$) и с поздним началом (53% и 43%, $\chi^2=7.691$, $p=0,006$) [32].

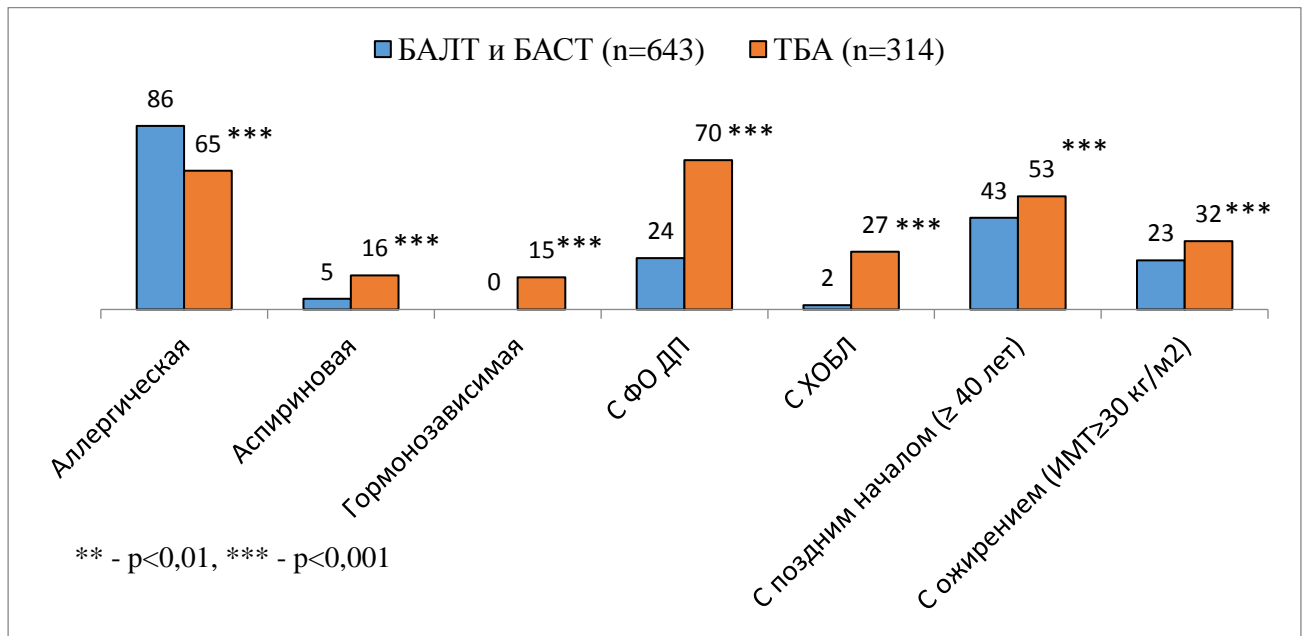


Рисунок 3.3 - Частота фенотипов нетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы, %

У подавляющего числа больных ТБА (94%) имелось сочетание нескольких фенотипов (аллергического и/или аспиринового и /или гормоназависимого и/или с ФО ДП и/или с поздним началом и/или с ожирением), в среднем $3 \pm 0,1$ фенотипа.

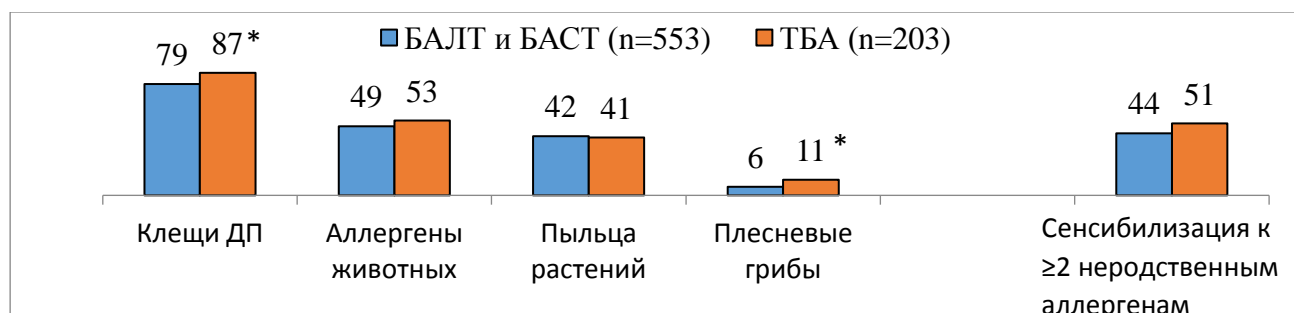
АР наиболее часто сопутствовал нетяжелой БА, атопический дерматит в детстве и во взрослом возрасте – тяжелой астме. Атопический фенотип при ТБА встретился в 65% случаев, еще ниже частота атопии была при сочетании тяжелой астмы с ХОБЛ (50%, $p=0,001$), а также при изолированной ХОБЛ (5%, $p < 0,001$). Аспириновая астма чаще (в 16% случаев) встречалась при тяжелом течении болезни, чем при нетяжелом (5%, $p < 0,001$) [32]. Наличие лекарственной непереносимости к разным препаратам наиболее часто отмечалось больными при ТБА, реже – при астме легкой и среднетяжелой, минимальные значения отмечены у пациентов с ХОБЛ. Частота сенсibilизации к различным ингаляционным

аллергенам при БА разной степени тяжести была в 10-15 раз выше, чем при изолированной ХОБЛ.

3.5.2. Атопическая тяжелая бронхиальная астма и виды сенсibilизации

Из Рисунка 3.4 видно, что при атопической ТБА по сравнению с нетяжелой БА значимо чаще встречалась сенсibilизация к клещам домашней пыли (87% и 79%, $p=0,010$) и плесневым грибам (11% и 6%, $p=0,040$). При наличии аллергии к пыльце не выявлено значимых различий между тяжелой и нетяжелой астмой в частоте выявленной гиперчувствительности к пыльце деревьев (67% и 72%, $p>0,05$), злаковых (52% и 49%, $p>0,05$) и сорных трав (24% и 29%, $p>0,05$).

* - $p>0,05$



Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона

Рисунок 3.4 - Спектр сенсibilизации пациентов с атопической бронхиальной астмой разной степени тяжести, %

3.5.3. Тяжелая бронхиальная астма с ранним и поздним дебютом

В зависимости от возраста дебюта астмы в настоящее время выделяют астму с ранним началом (до 18-летнего возраста/ до 40 лет) и с поздним началом (после 18 лет /40 лет и старше). В Таблице 3.5 представлены значимые различия в характеристиках пациентов с ТБА в зависимости от возраста начала астмы.

Таблица 3.5 - Значимые различия между пациентами с ТБА в зависимости от возраста дебюта астмы ($p < 0,05$)

Признак	(1) Пациенты с дебютом БА до 18 лет (n=59)	(2) Пациенты с дебютом БА в ≥ 18 лет (n=255)	P_{1-2}	(3) Пациенты с дебютом БА до 40 лет (n=148)	(4) Пациенты с дебютом БА в ≥ 40 лет (n=166)	P_{3-4}
Возраст, годы	43 \pm 1,7 (18-67)	58 \pm 0,6 (27-90)	<0,001	48 \pm 1,0 (18-69)	68 \pm 0,6 (42-90)	<0,001
Возраст дебюта БА, годы	8 \pm 0,6 (0,5-17)	44 \pm 0,8 (18-75)	<0,001	21 \pm 1,0 (0,5-39)	52 \pm 0,7 (40-75)	<0,001
Длительность астмы, годы	33 \pm 1,7 (1-63)	14 \pm 0,7 (1-40)	<0,001	25 \pm 1,1 (1-63)	10 \pm 0,7 (1-35)	<0,001
Возраст, когда астма стала тяжелой, годы	32 \pm 2,1 (5-68)	53 \pm 0,7 (24-80)	<0,001	40 \pm 1,2 (5-68)	57 \pm 0,7 (35-80)	<0,001
Гормонозависимая астма, %	-	-	-	27	17	0,026
Сопутствующая ХОБЛ, %	-	-	-	15	37	<0,001
Возраст возникновения сопутствующей ХОБЛ, годы	46 \pm 2,0 (38-55)	53 \pm 1,1 (39-79)	0,007	47 \pm 1,7 (38-63)	55 \pm 1,2 (42-79)	0,001
Госпитализаций в течение жизни по поводу обострений БА, n	8 \pm 1,1 (0-40)	5 \pm 0,3 (0-40)	0,004	-	-	-
Госпитализаций в ОРИТ в течение жизни по поводу обострений, n	0,8 \pm 0,2 (0-10)	0,2 \pm 0,05 (0-7)	0,002	0,5 \pm 0,1 (0-10)	0,2 \pm 0,1 (0-7)	0,001
Интубаций в течение жизни по поводу обострений, n	0,20 \pm 0,09 (0-4)	0,05 \pm 0,02 (0-4)	0,047	0,06 \pm 0,04 (0-4)	0,04 \pm 0,03 (0-4)	0,021
Наличие стойкой утраты трудоспособности, n (%)	35	51	0,028	37	58	<0,001
Наследственность, отягощенная по легочным заболеваниям, %	59	44	0,042	-	-	-
Наследственность, отягощенная по аллергическим заболеваниям, %	75	41	<0,001	57	38	0,001
Атопия, n (%)	86	60	<0,001	75	57	0,001
Аллергический ринит, %	85	60	0,002	79	58	<0,001
Длительность аллергического ринита, годы	34 \pm 1,9 (2-65)	24 \pm 1,3 (1-70)	<0,001	29 \pm 1,4 (2-65)	22 \pm 1,8 (1-70)	0,001
Атопический дерматит в детстве, %	31	11	<0,001	23	7	<0,001
Атопический дерматит во взрослом возрасте, %	17	5	0,002	-	-	-

Продолжение Таблицы 3.5

Признак	(1) Пациенты с дебютом БА до 18 лет (n=59)	(2) Пациенты с дебютом БА в ≥18 лет (n=255)	P ₁₋₂	(3) Пациенты с дебютом БА до 40 лет (n=148)	(4) Пациенты с дебютом БА в ≥40 лет (n=166)	P ₃₋₄
IgE общий, МЕ/мл	860±311 (8-11607)	485±91 (1-9268)	0,045	-	-	-
Сенсибилизация к клещам домашней пыли, %	83	65	0,011	-	-	-
Сенсибилизация к аллергенам животных, %	54	39	0,033	52	32	0,001
Сенсибилизация к пыльце, %	46	30	0,027			
Сенсибилизация к пищевым продуктам, %	-	-	-	16	7	0,017
Сенсибилизация к ≥2 неродственным аллергенам, %	-	-	-	49	31	0,002
Наличие животных дома, %	55	32	0,001	47	27	0,001
Неблагоприятные бытовые условия (повышенная влажность и плесневые грибы), %	15	5	0,007	-	-	-
Стаж курения, годы	19±2,8 (1-47)	27±1,3 (1-70)	0,006	19±1,6 (1-52)	31±1,5 (1-70)	<0,001
ИКЧ, пачко-лет	16±2,8 (0,7-52)	29±2,3 (0,3-180)	0,006	17±2,0 (0,3-78)	34±2,9 (2,5-180)	<0,001
Злоупотребление алкоголем, %	4	13	0,049	-	-	-
Сопутствующий хронический синусит, %	-	-	-	49	35	0,022
Заболевания нервной системы, n (%)	-	-	-	20	31	0,039
Заболевания системы крови, %	39	22	0,049	-	-	-
Заболевания репродуктивной системы, %	14	29	0,022			
ИГКС, мкг (суточная доза в пересчете на БДП)	-	-	-	1392±48 (500-4000)	1224±34 (500-2000)	<0,001
ИГКС/ДДБА, %	-	-	-	89	80	0,028
АЛТП, %	-	-	-	22	12	0,021
ГИБТ, %	33	21	0,047	--	-	-
Положительная проба с бронхолитиком, %	-	-	-	71	56	0,007
SGRQ, активность, баллы	-	-	-	55±2,2 (5-100)	62±1,9 (11-100)	0,041

Число тяжелых обострений в течение предшествующего года и показатели контроля астмы среди наших больных с разным возрастом дебюта БА не отличались. Раннее начало астмы (до 18-летнего возраста) у пациентов с ТБА было связано (наличие корреляции Спирмена с $p < 0,05$) с наличием атопии ($r=0,22$) и более высоким уровнем общего IgE ($r=0,15$), отягощенной в плане аллергических ($r=0,27$) и легочных ($r=0,12$) заболеваний наследственностью, наличием АР ($r=0,18$), атопического дерматита в детстве ($r=0,21$) и во взрослом возрасте ($r=0,18$), присутствием сенсibilизации к клещам домашней пыли ($r=0,16$), пыльце ($r=0,14$) и шерсти животных ($r=0,13$), а также с наличием животных ($r=0,22$) и плесени ($r=0,12$) у пациентов дома. Поздний дебют астмы (в возрасте 40 лет и старше) значимо коррелировал с сопутствующей ХОБЛ ($r=0,24$), стойкой нетрудоспособностью ($r=0,21$), более низкими показателями спирометрии (ОФВ₁, ФЖЕЛ, МОС₅₀), с более редкой положительной пробой с бронхолитиком ($r= -0,16$) и зависимостью от СГКС ($r= -0,13$), с худшими показателями шкалы «Активность» по вопроснику SGRQ для оценки качества жизни ($r=0,14$).

3.5.4. Тяжелая бронхиальная астма с фиксированной обструкцией дыхательных путей и сочетание тяжелой бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких

Согласно отечественным и международным (GINA) рекомендациям последних лет, посвященным БА, астму с ФО ДП предполагается рассматривать как отдельный фенотип. Для получения клинической характеристики больных БА с ФО (которая определяется как постбронходилатационное отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ $< 0,70$) и выявления факторов риска ее возникновения были обследованы 432 страдающих астмой амбулаторных пациентов от 18 лет до 81 года, а также 58 больных от 41 до 82 лет, имевших сочетание БА и ХОБЛ (Таблица 3.6) [46]. Было показано, что пациенты БА с ФО были старше и имели более длительный стаж заболевания; в то же время астма диагностировалась позже.

Таблица 3.6 - Характеристика пациентов с БА в зависимости от наличия ФО ДП/ХОБЛ

Признак	Группа 1 БА с ФО	Группа 2 БА без ФО	Группа 3 БА с ХОБЛ	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
n	135	299	58			
Пол, мужчины (%)	42 (31)	104 (35)	29 (50)	0,415	0,013	0,031
Возраст, годы	53,2±13,3	44,4±15,3	59,1±8,4	<0,001	0,090	<0,001
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	27,7±5,7	26,9±5,7	27,0±6,2	0,458	0,706	0,997
Тяжесть БА:						
Легкая, n (%)	11 (8)	137 (46)	0 (0)	<0,001	0,027	<0,001
Средняя, n (%)	71 (53)	129 (43)	13 (23)	0,053	<0,001	0,004
Тяжелая, n (%)	53 (39)	33 (11)	45 (77)	<0,001	<0,001	<0,001
Образование:						
Высшее, n (%)	70 (52)	215 (72)	21 (36)	<0,001	0,041	<0,001
Возраст постановки диагноза БА, годы	36,2±17,7	33,4±18,9	42,9±18,4	0,505	0,110	0,017
Длительность БА, годы	17,6±14,0	11,4±11,6	15,8±17,4	<0,001	0,643	0,237
Наличие стойкой утраты трудоспособности, n (%)	58 (43)	45 (15)	38 (66)	<0,001	0,003	<0,001
Госпитализации по поводу БА в анамнезе, n	3,5±5,2	1,2±2,8	4,3±4,4	<0,001	0,440	<0,001
ОРИТ в анамнезе, n	0,5±1,3	0,1±0,7	0,3±0,8	0,005	0,398	0,636
Интубации в анамнезе, n	0,11±0,48	0,02±0,17	0,07±0,26	0,059	0,798	0,600
Факторы риска потери контроля и обострений у больных БА						
Курят в настоящее время, n (%)	13 (10)	38 (13)	31 (53)	0,374	<0,001	<0,001
Курили ранее, n (%)	30 (22)	69 (23)	24 (42)	0,818	<0,001	<0,001
Индекс курящего человека, пачко-лет	13,1±11,4	11,8±12,0	38,6±21,3	0,987	<0,001	<0,001
Пассивное курение, n (%)	40 (30)	53 (18)	23 (40)	0,005	0,176	<0,001
Длительность пассивного курения, годы	9,5±16,7	3,2 ±8,5	14,7±21,4	0,022	0,123	<0,001
Наличие профессиональных вредностей, n (%)	27 (20)	47 (16)	25 (43)	0,307	<0,001	<0,001
Неблагоприятные бытовые условия (влажность и плесневые грибы), n (%)	8 (6)	18 (6)	5 (9)	0,999	0,451	0,396
Наличие животных, n (%)	58 (43)	84 (28)	24 (41)	0,002	0,797	0,048

Продолжение Таблицы 3.6

Признак	Группа 1 БА с ФО	Группа 2 БА без ФО	Группа 3 БА с ХОБЛ	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Сопутствующие заболевания у больных бронхиальной астмой						
Аллергический ринит, n (%)	112 (83)	244 (82)	40 (69)	0,801	0,031	0,027
Полипоз носа, n (%)	20 (15)	29 (10)	4 (7)	0,132	0,125	0,476
Синусит, n (%)	53 (39)	90 (30)	15 (26)	0,065	0,083	0,540
Перенесенные операции в полости носа, n (%)	20 (15)	20 (7)	6 (10)	0,009	0,351	0,427
Пневмонии в анамнезе, n (%)	70 (52)	90 (30)	37 (64)	<0,001	0,124	<0,001
Частые затяжные бронхиты и ОРВИ в анамнезе, n (%)	111 (82)	214 (72)	53 (91)	0,027	0,111	0,001
Перенесенный туберкулез легких, n (%)	7 (5)	21 (7)	7 (12)	0,430	0,083	0,194
Гастрорезофагеальная рефлюксная болезнь, n (%)	29 (21)	55 (18)	14 (24)	0,460	0,644	0,286
Лечение						
ИГКС, n (%)	94 (70)	148 (50)	46 (79)	<0,001	0,198	<0,001
ИГКС/ДДБА, n (%)	78 (58)	113 (38)	32 (55)	<0,001	0,699	0,015
Постоянный прием СГКС, n (%)	12 (9)	7 (2)	5 (9)	0,002	0,999	0,016
Препараты теофиллина, n (%)	24 (18)	33 (11)	22 (38)	0,046	0,003	<0,001
ДДХЛ, n (%)	5 (4)	5 (2)	16 (28)	0,227	<0,001	<0,001
АЛТП, n (%)	6 (4)	37 (12)	2 (3)	0,010	0,736	0,045
АСИТ, n (%)	4 (3)	4 (1)	1 (2)	0,127	0,694	0,516
Результаты спирометрии						
Предбронходилатационный ОФВ ₁ , л	1,73±0,70	2,84±1,02	1,37±0,52	<0,001	0,085	<0,001
Предбронходилатационный ОФВ ₁ , % должного	59,5±16,9	88,1±19,6	48,0±15,9	<0,001	0,003	<0,001
Прирост ОФВ ₁ в пробе с бронхолитиком, мл	371±308	332±280	220±210	0,491	0,011	0,083
Прирост ОФВ ₁ в пробе с бронхолитиком, %	23,2±19,1	13,9±14,6	17,4±15,4	<0,001	0,122	0,491
Частота положительной пробы с бронхолитиком	69	42	45	<0,001	0,002	0,559
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после бронхолитика	0,60±0,09	0,81±0,08	0,52±0,10	<0,001	<0,001	<0,001

Продолжение Таблицы 3.6

Признак	Группа 1 БА с ФО	Группа 2 БА без ФО	Группа 3 БА с ХОБЛ	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Маркеры эозинофильного воспаления						
ЭОЗ, кл/мкл	382±339 (n=109)	349±341 (n=197)	246±216 (n=55)	0,827	0,136	0,287
ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл (%)	82 (75)	146 (74)	30 (55)	0,853	0,010	0,007
FeNO, ppb	43,0±42,9 (n=102)	34,2±33,6 (n=238)	25,9±21,2 (n=30)	0,268	0,177	0,616
FeNO≥25 ppb, n (%)	55 (54)	117(49)	11 (37)	0,335	0,030	0,094
IgE общий, МЕ/мл	493 ±1518 (n=60)	332±542 (n=111)	393±967 (n=37)	0,624	0,892	0,966
IgE ≥100 МЕ/мл, n (%)	45 (75)	61 (55)	22 (59)	0,010	0,023	0,575

Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение, либо n (%). Сравнения в трех группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона.

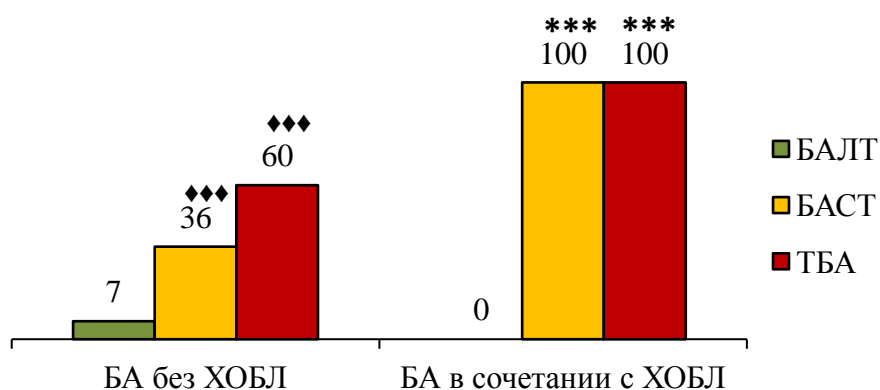
У больных с ФО преобладало тяжелое течение БА. В анамнезе у таких пациентов, как правило, отмечалось наличие госпитализаций ввиду тяжелых обострений астмы, в том числе в ОРИТ и у некоторых пациентов были интубации по поводу астматического статуса. При наличии необратимой обструкции больные часто имели стойкую утрату трудоспособности.

Наличие сопутствующей ХОБЛ у больных БА (ФО ДП отмечена в 100% случаев) характеризовалось преобладанием мужчин, более старшим возрастом пациентов и более низким образовательным уровнем. У них реже встречался ранний дебют астмы (до 18-летнего возраста), частота которого составила 22% при БА без ФО, 18% при астме с ФО и 10% при сочетании БА и ХОБЛ ($p < 0,05$ относительно БА без ФО); также в этой группе длительность астмы была больше. Наличие БА и ХОБЛ у одного пациента, как правило, сопровождалось более тяжелым течением астмы и большей частотой признанной стойкой утраты трудоспособности [46].

Величина постбронходилатационного отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ при легком течении астмы составила $0,81 \pm 0,08$, что достоверно превышало показатели БА

средней степени тяжести ($0,74 \pm 0,13$, $p < 0,001$) и тяжелой астмы ($0,66 \pm 0,15$, $p < 0,001$). При одновременном наличии БА и ХОБЛ легкого течения болезни не выявлено. Значение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ после пробы с бронхолитиком у этих больных не различалось при среднетяжелом и тяжелом течении астмы ($0,55 \pm 0,10$ и $0,51 \pm 0,10$, $p > 0,05$). Величина постбронходилатационного отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ была достоверно выше у больных изолированной БА, чем при сочетании с ХОБЛ: для средней степени тяжести $0,74 \pm 0,13$ против $0,55 \pm 0,10$ ($p < 0,001$), для тяжелого течения - $0,66 \pm 0,15$ против $0,51 \pm 0,10$ ($p < 0,001$) [46].

На Рисунке 3.5 показана частота встречаемости ФО ДП у больных астмой и при сочетании БА и ХОБЛ. Среди пациентов с изолированной астмой ФО выявлялась в 31% случаев: наиболее редко – при легкой БА, наиболее часто – при тяжелом течении заболевания. При одновременном наличии у больного и астмы, и ХОБЛ в 100% случаев величина отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ была менее 0,70 [46].



*** - $p < 0,001$ для БА без ХОБЛ против БА с ХОБЛ

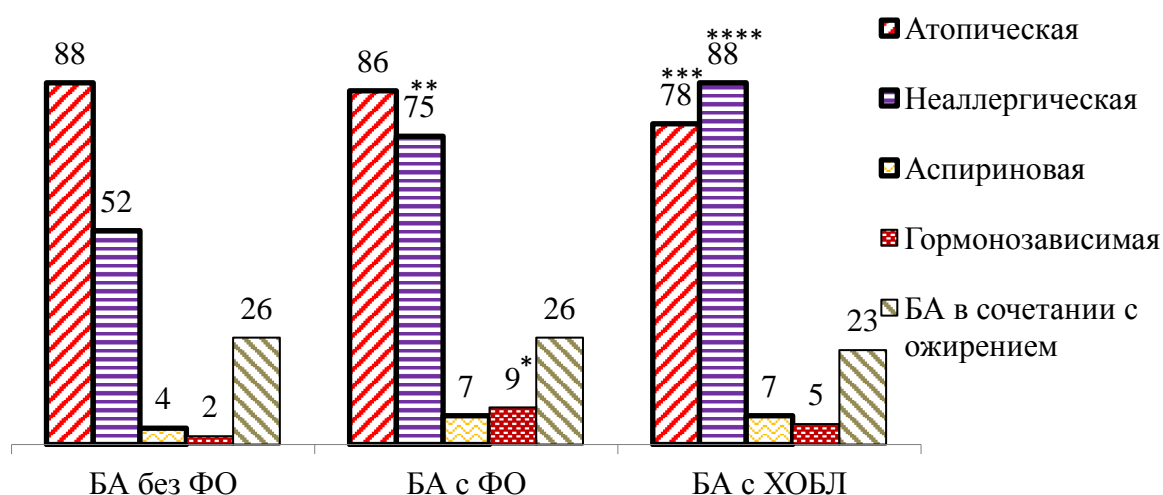
**** - $p < 0,0001$ для БАЛТ против БАСТ против ТБА

Рисунок 3.5 - Частота ФО ДП у больных с различной тяжестью течения БА, %

Оценка факторов риска потери контроля и развития обострений БА (Таблица 3.6) показала, что больные с ФО чаще держали дома животных (даже при наличии доказанной сенсibilизации к аллергенам животных), а также чаще и в течение более долгого срока подвергались воздействию пассивного курения. Частота курения когда-либо в течение жизни и активного курения в период исследования,

а также значение ИКЧ среди больных БА были выше при сочетании с ХОБЛ. У этих же пациентов в анамнезе чаще отмечалось длительное воздействие пассивного курения и производственных вредностей, включая разнообразные пыли, химикаты, биологически активные вещества и другое. В группе не имевших ХОБЛ пациентов с БА и ФО частота курения (и ИКЧ) были ниже; также эти больные реже подвергались действию вредных производственных факторов, чем при наличии ХОБЛ.

На Рисунке 3.6 представлены фенотипы БА с учетом наличия или отсутствия ФО и ХОБЛ. При выявляемой ФО была отмечена более высокая частота гормонозависимой астмы и различных вариантов неаллергической астмы, - по сравнению с БА без ФО. При наличии сопутствующей ХОБЛ по сравнению с астмой без ФО атопический вариант также встречался реже, а неаллергическая астма - чаще. Аспириновая БА и сочетающаяся с ожирением астма (при ИМТ \geq 30 кг/м²) встречались с одинаковой частотой при ФО и без нее [46].



* - p=0,0019 – БА с ФО относительно БА без ФО

** - p=0,0011 - БА с ФО относительно БА без ФО

*** - p=0,0476 – БА с ХОБЛ относительно БА без ФО

**** - p=0,0011 - БА с ХОБЛ относительно БА без ФО

Рисунок 3.6 - Фенотипы бронхиальной астмы и наличие ФО ДП/ХОБЛ, %

При определении спектра сенсibilизации к наиболее распространенным ингаляционным аллергенам у больных астмой самой частой была аллергия к клещам домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*). При этом у пациентов с ФО выявляемость положительных прик-тестов и/или повышенных уровней специфических IgE к клещевым аллергенам была выше, чем при ее отсутствии (86% против 76%, $p=0,032$). Другие виды сенсibilизации (к пыльцевым, грибковым, пищевым аллергенам или аллергенам животных) у больных астмой с ФО и без нее значимо не различались.

При наличии ФО пациенты с БА (Таблица 3.6) значимо чаще, чем при ее отсутствии, имели в анамнезе различные заболевания верхних и нижних ДП, в том числе нередко приводившие к выполнению оперативных вмешательств в полости носа и придаточных пазух, включая подслизистую резекцию нижних носовых раковин, пластика носовой перегородки, полипэктомии (нередко повторные) и другое; чаще переносили пневмонии и повторные затяжные бронхиты. При сочетании БА и ХОБЛ реже встречался АР, а острые бронхиты и пневмонии отмечались в анамнезе чаще, чем при астме без ФО. В сопоставляемых группах не было выявлено отличий по частоте встречаемости сопутствующего хронического риносинусита с полипами или без полипов, ГЭРБ, а также ранее перенесенного туберкулеза легких [46].

Как следует из Таблицы 3.6, при наличии ФО у пациентов с астмой чаще применялись многие группы лекарственных препаратов, используемых в лечении этого заболевания, прежде всего ИГКС, назначаемые как изолированно, так и в комбинации с ДДБА, СГКС; АЛТП, напротив, назначались реже. Наличие ФО у больных астмой сопровождалось более высокой суточной потребностью в КДБА по сравнению с ее отсутствием ($4,2\pm 0,3$ ингаляции против $2,4\pm 0,2$ ингаляций в сутки, $p<0,0011$), также и суточная доза ИГКС у них была выше (920 ± 50 мкг против 744 ± 38 мкг БДП в сутки, $p<0,0013$). Комплаентность к использованию ИГКС среди пациентов этой группы была более высокой и достигала 65% по сравнению с 50% у больных БА без ФО ($p=0,037$). Препарат ГИБТ (омализумаб) использовался только у двух больных БА с ФО. Самое частое использование

скоропомощных препаратов (КДБА) отмечено при одновременном наличии БА и ХОБЛ: $6,1 \pm 0,4$ ингаляции по сравнению с $2,4 \pm 0,2$ ингаляциями в сутки при обратимой обструкции ($p < 0,0011$), а также по сравнению с ФО ДП, при которой пациенты с БА ежедневно использовали $4,2 \pm 0,3$ ингаляции ($p < 0,0011$). Отмечено, что при одновременном наличии БА и ХОБЛ по сравнению с астмой без ХОБЛ чаще использовались препараты теофиллина, ДДХЛ и назначались более высокие ежедневные дозы ИГКС (1011 ± 57 мкг против 744 ± 38 мкг БДП в сутки, соответственно, $p = 0,001$).

Лучший контроль БА (средний балл вопросника АСQ-5) был отмечен при отсутствии ФО и составил $1,6 \pm 1,3$ балла, что было значимо выше, чем при ее наличии - $2,2 \pm 1,3$ балла ($p < 0,001$); наиболее низкий контроль астмы выявлен при сочетании с ХОБЛ ($2,3 \pm 1,3$ балла, $p = 0,009$). Доля пациентов с неконтролируемой БА, определенной согласно среднему баллу АСQ-5 $\geq 1,5$, была наименьшей (47%) при отсутствии ФО по сравнению с наличием ФО ДП (65%, $p = 0,001$) или при имевшейся сопутствующей ХОБЛ (66%, $p = 0,008$). Показатели качества жизни по всем шкалам вопросника SGRQ у больных астмой при наличии ФО были значимо хуже, чем при отсутствии ФО: так, по шкале «Симптомы» было выявлено 57 ± 26 баллов против 48 ± 26 баллов ($p = 0,007$), по шкале «Активность» - 48 ± 23 баллов против 38 ± 26 баллов ($p = 0,001$), шкала «Влияние» составила 35 ± 22 баллов против 29 ± 22 баллов ($p = 0,047$) и шкала «Общий балл» SGRQ была равна 43 ± 20 баллов против 35 ± 22 баллов ($p = 0,005$). Наиболее выраженное ограничение по шкале «Активность» отмечено у пациентов с сочетанием БА с ХОБЛ и составило 57 ± 22 баллов, что было выше (т.е. хуже) по сравнению с изолированной астмой, в том числе и при наличии ФО ДП, где было получено 48 ± 23 баллов ($p = 0,040$) [34].

При изучении маркеров эозинофильного воспаления ДП (Таблица 3.6) у больных БА не было выявлено значимых отличий между уровнями ЭОЗ, FeNO и общего IgE сыворотки крови в зависимости от наличия или отсутствия ФО, однако встречаемость общего $\text{IgE} \geq 100$ МЕ/мл была больше при имеющейся ФО. При одновременном наличии у пациентов БА и ХОБЛ повышение маркеров встречалось существенно реже, чем у больных БА, имеющих ФО ДП. У ранее

леченых и не леченых ИГКС больных БА, вне зависимости от наличия у них ФО/или ХОБЛ, значения показателей ЭОЗ и FeNO не отличались.

Присутствие ФО ДП у пациентов с БА чаще сопровождалось сразу тремя повышенными маркерами эозинофильного воспаления ($\text{FeNO} \geq 25$ ppb, $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл и $\text{IgE} \geq 100$ МЕ/мл), чем отсутствие ФО (14% и 7%, $p = 0,047$); нормальные значения биомаркеров выявлялись значимо реже - 12% против 23% ($p = 0,010$), как и при наличии сопутствующей ХОБЛ - 12% против 24% ($p = 0,041$). Как минимум один положительный маркер эозинофильного воспаления ДП, либо два положительных маркера одинаково часто отмечались у пациентов с БА, имевших и не имевших ФО [46].

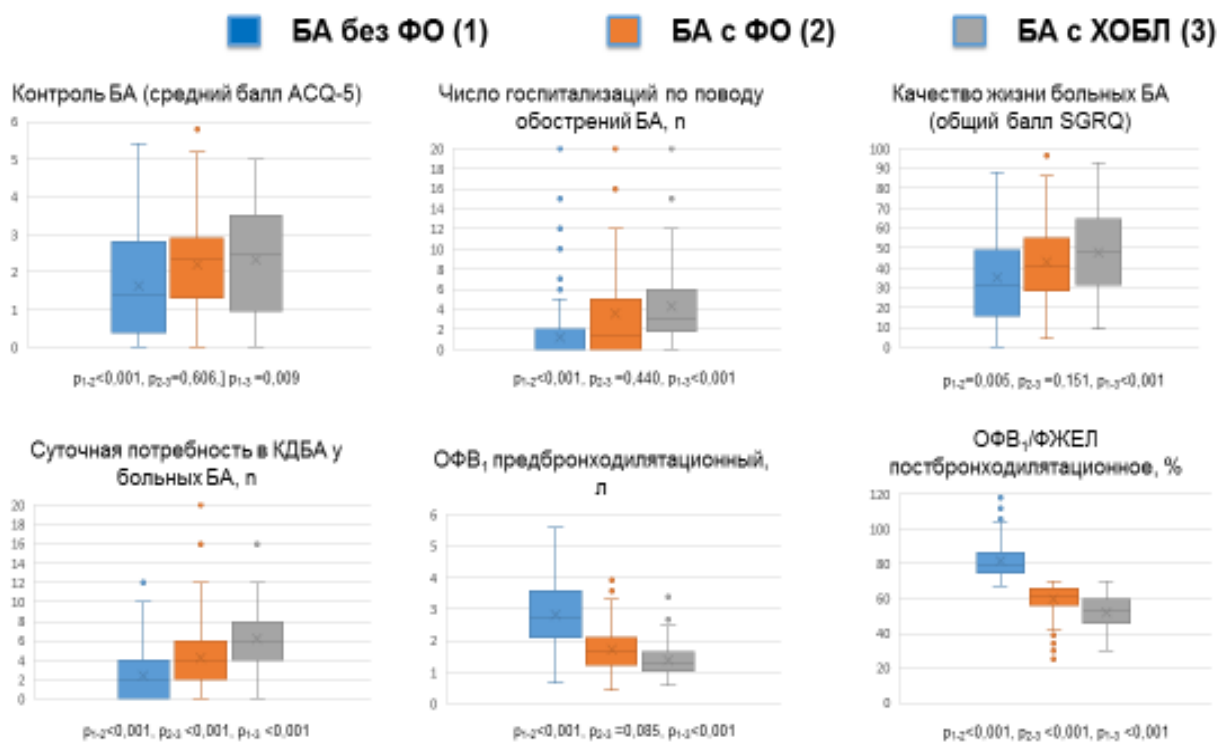


Рисунок 3.7 - клинические и функциональные характеристики БА с ФО в сравнении с астмой с обратимой обструкцией и БА в сочетании с ХОБЛ

При исследовании функции легких как относительные (% должного), так и абсолютные (л) показатели ОФВ_1 исходно и после пробы с бронхолитиком у больных БА с ФО были ниже (Таблица 3.7), чем у не имевших ФО и при этом выше,

чем при сочетании БА и ХОБЛ. При наличии ФО у пациентов с астмой отмечались более выраженный прирост ОФВ₁ после бронхолитической пробы и большая частота положительной пробы, чем при отсутствии ФО или, напротив, при имевшейся сопутствующей ХОБЛ. При совокупной оценке всех больных изолированной БА вне зависимости от наличия или отсутствия ФО, то результаты выполненной пробы с бронхолитиком и частота выявляемого прироста ОФВ₁ на $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл не различались в сопоставлении с пациентами, у которых отмечено сочетание БА и ХОБЛ. Среди больных астмой без ФО ДП, величина постбронхолитического отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ была ожидаемо выше, чем при наличии ФО [46].

При выполненном логистическом регрессионном анализе было получено, что риск возникновения ФО у пациентов с БА статистически значимо увеличивался при имеющихся следующих факторах: дебют астмы до 25-летнего возраста – в 1,6 раза ($\chi^2= 5,058$, $p= 0,0245$), наличие отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям – в 1,7 раза ($\chi^2= 6,497$, $p= 0,010$), аллергия к клещам домашней пыли – в 1,8 раза ($\chi^2= 4,887$, $p= 0,027$); пассивное курение увеличивало риск в 6,5 раз ($\chi^2= 11,769$, $p < 0,0016$). При наличии в анамнезе перенесенной пневмонии риск ФО возрастал в 3 раза ($\chi^2= 13,195$, $p < 0,0012$), при имевшихся ранее затяжных бронхитах – в 3 раза ($\chi^2= 9,2269$, $p= 0,002$). Наличие ФО было ассоциировано с неконтролируемым течением БА ($OR=7,3$, $\chi^2= 7,3199$, $p= 0,006$) и низким качеством жизни по шкалам «Активность» ($OR=35,5$, $\chi^2= 20,060$ $p < 0,00101$) и «Влияние» вопросника SGRQ ($OR=6,9$, $\chi^2= 5,4673$, $p= 0,019$).

Частота ФО была в 1,5 раза выше у тех больных астмой, которые чаще применяли препараты «скорой помощи» (КДБА), ($\chi^2= 47,125$, $p < 0,0011$), при использовании ДДБА риск возрастал в 2,3 раза ($\chi^2=8,2892$ $p=0,003$), ДДХЛ – в 14,1 раза ($\chi^2= 13,383$, $p < 0,0012$). Если пациентам с БА требовались ИГКС, то риск выявления ФО повышался в 3,3 раза ($\chi^2= 13,768$, $p < 0,0012$); при зависимости от СГКС риск ФО увеличивался в 11,1 раза ($\chi^2= 10,165$, $p= 0,001$) [46].

3.6. Стабильность фенотипов тяжелой бронхиальной астмы

3.6.1. Аллергическая (атопическая) тяжелая бронхиальная астма

Из 314 пациентов с ТБА у 203 человек (65%) отмечалась аллергическая астма. Для оценки ее стабильности в течение 5-летнего периода проспективного исследования наблюдались 117 амбулаторных пациентов (мужчин 26%) в возрасте 18-76 лет (средний возраст 55 лет). Исходно больные отмечали связь возникновения симптомов ТБА с воздействием ингаляционных аллергенов, атопический статус подтверждался положительными кожными пробами и/или повышенным уровнем специфических IgE к данным ингаляционным аллергенам. На протяжении пяти лет 48 пациентов отметили, что ранее значимые аллергены перестали вызывать симптомы астмы. Эти больные повторно были обследованы для оценки атопического статуса: определялись уровни общего и специфических IgE. При аллергической ТБА у 19% пациентов в течение пяти лет наблюдения выявляемый атопический статус сменился с положительного на отрицательный [31]. Исходно у 72% больных аллергической тяжелой астмой был выявлен уровень ЭОЗ \geq 150 кл/мкл, в 52% случаев имелся FeNO \geq 20 ppb.

У пациентов со стабильным атопическим статусом чаще имелся сопутствующий АР (95% против 82%, $p < 0,05$) и сенсibilизация к круглогодичным ингаляционным аллергенам: к клещам домашней пыли (94% против 59%, $p < 0,05$), к шерсти кошек и собак (62% против 27%, $p < 0,05$) (Таблица 3.7). Атопический дерматит разной степени тяжести чаще встречался у пациентов с изменившимся атопическим статусом (27% против 9%, $p < 0,05$). Исходно больные аллергической ТБА со стабильным и изменившимся атопическим статусом не различались по полу, возрасту, длительности и возрасту постановки диагноза астмы, частоте обострений, дозам контролирующих препаратов и уровню контроля БА согласно вопроснику АСQ-5, имели сходные уровни ОФВ₁ и частоту сопутствующего назального полипоза, хронического риносинусита и ХОБЛ.

Качество жизни согласно общему баллу SGRQ при включении в исследование было хуже у пациентов с изменившимся впоследствии atopическим статусом (58 баллов против 49 баллов, $p < 0,05$). Через 5 лет в этой группе больных мы отметили более быстрое среднегодовое снижение функции легких по ОФВ₁ (54 мл против -4 мл, $p < 0,05$), хуже был контроль астмы (средний балл ACQ-5 составил 2,42 балла против 1,92, $p < 0,05$) и чаще использовались иммунобиологические препараты (55% vs 31%, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами с аллергической ТБА со стабильным atopическим статусом [31].

Таблица 3.7 – Характеристика пациентов с аллергической ТБА

Показатель	Аллергическая ТБА (n=117)	Стабильная аллергическая ТБА (n=95) (1)	Нестабильная аллергическая ТБА (n=22) (2)	p ₁₋₂
Пол женский, n (%)	87 (74)	70 (74)	17 (77)	0,771
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 (24,7-31,2)	27,6 (24,7-31,2)	28,3 (23,1-32,0)	0,573
Возраст, годы	57 (49-62)	58 (48-64)	56 (51-60)	0,718
Длительность астмы, годы	18 (7-30)	19 (7-30)	13 (6-19)	0,086
Раннее начало астмы (до 12 лет), n (%)	20 (17)	19 (20)	1 (5)	0,093
Позднее начало астмы (≥ 40 лет), n (%)	57 (49)	43 (45)	14 (64)	0,108
Сенсибилизация к клещам домашней пыли, n (%)	102 (87)	89 (94)	13 (59)	<0,001
Сенсибилизация к аллергенам животных (кошки, собаки и др.), n (%)	64 (55)	59 (62)	6 (27)	0,003
Пыльцевая сенсибилизация, n (%)	43 (37)	33 (35)	10 (45)	0,381
Сенсибилизация к плесневым грибам, n (%)	8 (7)	7 (7)	1 (5)	0,734
Полисенсибилизация (сенсибилизация к ≥ 3 неродственным аллергенам), n (%)	59 (50)	51 (54)	8 (36)	0,128
Наследственность, отягощенная по atopии, n (%)	67 (63)	52 (55)	15 (68)	0,267
Гормонозависимая астма, n (%)	28(24)	23 (24)	5 (23)	0,921

Продолжение Таблицы 3.7

Показатель	Аллергическая ТБА (n=117)	Стабильная аллергическая ТБА (n=95) (1)	Нестабильная аллергическая ТБА (n=22) (2)	p ₁₋₂
Аспириновая астма, n (%)	30 (26)	24 (25)	6 (27)	0,846
Курение в настоящее время, n (%)	24 (21)	21 (22)	3 (14)	0,402
Курение в прошлом, n (%)	35 (30)	26 (27)	9 (41)	0,195
ИКЧ, пачко-лет	21 (8-40)	23 (6-40)	20 (9-28)	0,599
Вредные условия на производстве, n (%)	31 (26)	25 (26)	6 (27)	0,923
Стойкая утрата трудоспособности, n (%)	63 (54)	48 (50)	15 (68)	0,127
ХОБЛ, n (%)	28 (24)	22 (23)	6 (27)	0,691
Аллергический ринит, n (%)	108 (92)	90 (95)	18 (82)	0,036
Хронический риносинусит с полипозом, n (%)	33 (28)	29 (31)	4 (18)	0,224
Хронический риносинусит без полипоза, n (%)	28 (24)	23 (24)	5 (23)	0,931
Число больных с обострениями БА за предшествующий год, n (%)	114 (97)	92 (97)	22 (100)	0,411
Число обострений исходно, n	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-3,0)	0,313
Число обострений через 5 лет, n	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,558
ОФВ ₁ исходно (% должного)	55 (44-66)	54 (44-65)	59 (51-68)	0,419
ОФВ ₁ через 5 лет (% должного)	55 (43-68)	57 (43-69)	51 (40-62)	0,104
Среднегодовой темп снижения ОФВ ₁ , мл/год	6 (-42-60)	-4 (-48-52)	43 (-4 -92)	0,030
Положительный бронходилатационный тест исходно, n (%)	69 (59)	54 (57)	15 (68)	0,334
Положительный бронходилатационный тест через 5 лет, n (%)	63 (54)	52 (55)	11 (50)	0,732
Постбронходилатационное ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после бронхолитика исходно	0,61 (0,53-0,70)	0,58 (0,52-0,70)	0,64 (0,54-0,70)	0,456
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ до бронхолитика через 5 лет	0,59 (0,50-0,70)	0,59 (0,50-0,71)	0,56 (0,49-0,64)	0,351
Постбронходилатационное ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<0,70 исходно, n (%)	89 (76)	72 (76)	17 (77)	0,999
Постбронходилатационное ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<0,70 через 5 лет, n (%)	87 (74)	68 (72)	18 (82)	0,999

Продолжение Таблицы 3.7

Показатель	Аллергическая ТБА (n=117)	Стабильная аллергическая ТБА (n=95) (1)	Нестабильная аллергическая ТБА (n=22) (2)	p ₁₋₂
АСQ-5 исходно, средний балл	2,6 (1,9-3,0)	2,6 (1,8-3,0)	2,8 (2,2-3,0)	0,320
АСQ-5 через 5 лет, средний балл	2,0 (1,2-2,8)	1,8 (1,2-2,7)	2,6 (2,0-3,0)	0,013
АСQ-5 \geq 1,5 баллов исходно, n (%)	96 (82)	78 (82)	18 (82)	0,999
АСQ-5 \geq 1,5 баллов через 5 лет, n (%)	80 (68)	60 (63)	19 (86)	0,038
SGRQ исходно, «общий балл»	51 (39-65)	50 (35-60)	62 (43-71)	0,031
SGRQ через 5 лет, «общий балл»	46 (34-58)	44 (33-58)	47 (43-59)	0,272
ИГКС, n (%)	117 (100)	95 (100)	22 (100)	0,999
ИГКС, суточная доза (мкг БДП)	1000 (1000-1500)	1000 (1000-2000)	1000 (1000-1000)	0,904
ИГКС/ДДБА, n (%)	116 (99)	95 (100)	21 (95)	0,026
ИГКС/ДДБА/ АХДД, n (%)	52 (44)	42 (44)	10 (45)	0,932
АЛТ, n (%)	23 (20)	20 (21)	3 (14)	0,457
ГИБТ (Омализумаб, Меполизумаб, Бенрализумаб, Дупилумаб) исходно, n (%)	5 (4)	5 (5)	0 (0)	0,284
ГИБТ (Омализумаб, Меполизумаб, Бенрализумаб, Дупилумаб) в 5-летний период наблюдения, n (%)	41 (35)	29 (31)	12 (55)	0,034
СГКС, суточная доза (мг Преднизолона)	8,0 (5,0-10,0)	8,0 (5,0-10,0)	5,0 (5,0-10,0)	0,639
Длительность приема СГКС (годы)	5,5 (2,0-13,5)	5,0 (2,0-8,0)	10,0 (5,0-25,0)	0,163

Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1-Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (проценты). Нормальность распределения признаков определялась по методу Колмогорова-Смирнова. При сравнительном анализе групп применялись непараметрические критерии Манна-Уитни (для количественных данных) и χ^2 -тест (для качественных данных).

Медианные значения общего IgE сыворотки крови были выше в группе со стабильным atopическим статусом как исходно (214 МЕ/мл и 105 МЕ/мл, $p < 0,01$), так и в течение периода наблюдения (216 МЕ/мл и 31 МЕ/мл, $p < 0,01$) по сравнению с больными с изменившимся atopическим статусом, значимой динамики уровня общего IgE выявлено не было. Уровни FeNO и ЭОЗ не различались у пациентов в двух группах в начале и в ходе исследования, но в целом при аллергической ТБА в течение 5 лет отмечалось снижение FeNO с 18 ppb до 14 ppb ($p < 0,05$). Изменение atopического статуса было ассоциировано с более поздним возникновением симптомов БА ($r=0,32$, $p < 0,05$) и наличием atopического дерматита во взрослом возрасте ($r=0,21$, $p < 0,05$), с ускоренным темпом снижения функции легких ($r=0,20$, $p < 0,05$), с более низким качеством жизни SGRQ исходно ($r=0,20$, $p < 0,05$) и более низким контролем астмы ACQ-5 через 5 лет ($r=0,32$, $p < 0,05$), а также с наличием стойкой утраты трудоспособности ($r=0,19$, $p < 0,05$) и более частой потребностью в иммунобиологической терапии ($r=0,20$, $p < 0,05$). Стабильный atopический статус был связан с наличием АР ($r=0,19$, $p < 0,05$), сенсibilизацией к круглогодичным аллергенам: клещам домашней пыли ($r=0,42$, $p < 0,05$) и аллергенам животных ($r=0,29$, $p < 0,05$), а также более высоким уровнем общего IgE сыворотки крови ($r=0,31$, $p < 0,05$).

При этом в обеих группах в течение 5 лет произошло значимое снижение числа обострений ТБА (2,0 исходно и 1,0 через 5 лет, $p < 0,05$), среди пациентов со стабильным atopическим статусом отмечено улучшение контроля астмы согласно вопроснику ACQ-5 (2,6 балла исходно и 1,8 балла через 5 лет, $p < 0,05$), а среди больных с изменившимся atopическим статусом произошло значимое снижение отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ после пробы с бронхолитиком (0,64 и 0,56, $p < 0,05$).

Таким образом, у большинства пациентов с тяжелой аллергической астмой (81%) положительный atopический статус выявляется стабильно, особенно у пациентов с сопутствующим АР и сенсibilизацией к клещам домашней пыли и аллергенам животных. При смене atopического статуса на отрицательный наблюдалось ухудшение контроля астмы и ускоренное снижение функции легких [31].

3.6.2. Аспириновая тяжелая бронхиальная астма

Частота аспириновой астмы среди больных с тяжелым течением заболевания отмечена в 16% случаев (51 пациент). В этой группе больных с аспириновой ТБА у 36 больных (71%) имелся также и полипозный риносинусит («астматическая триада»). Двадцать пациентов (39%) регулярно применяли СГКС, у 14 человек (27%) в лечении использовались препараты иммунобиологической терапии. При аспириновой астме исходная частота обострений (2,1 и 2,0, $p > 0,05$) и уровень контроля АСQ-5 (средний балл 2,58 и 2,59, $p > 0,05$) не отличались от группы больных ТБА в целом. Таким образом, в течение 5 лет наблюдения фенотип аспириновой астмы был стабилен в 100% случаев [31].

3.6.3. Фенотип бронхиальной астмы с фиксированной обструкцией и сочетания тяжелой бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких

Для оценки стабильности ФО ДП у больных БА без сопутствующей ХОБЛ в течение одного года проспективно наблюдались 22 амбулаторных пациента с легкой астмой, 37 больных БА средней тяжести и 37 пациентов с ТБА. Первоначально ФО была отмечена у 18% больных при легком течении, в 41% случаев среднетяжелой астмы и у 87% пациентов при ТБА ($p < 0,001$). Исходно базисная терапия ИГКС не применялась у 41% больных с легкой астмой и 24% пациентов с БА средней тяжести ($p > 0,05$); у всех больных с ТБА (100%) использовались средние/высокие дозы ИГКС. Активными курильщиками в течение года исследования были 14% пациентов с легкой астмой, 11% обследованных при среднетяжелой БА и 5% больных с тяжелой астмой. Ранее курили 27% пациентов при БА легкого течения, 16% больных с астмой средней тяжести и 30% пациентов с ТБА [37].

В течение 12 месяцев исследования стабильно определялась значимая связь между ФО и следующими факторами: тяжестью астмы ($r=0,55$, $p < 0,05$ исходно, $r=0,53$, $p < 0,05$ через год), возрастом пациентов ($r=0,25$, $p < 0,05$ и $r=0,32$, $p < 0,05$) и длительностью БА ($r=0,35$, $p < 0,05$ и $r=0,32$, $p < 0,05$). Величина доли больных БА с постбронходилатационным отношением $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ положительно коррелировала с курением когда-либо ($r=0,38$, $p < 0,05$ и $r=0,28$, $p < 0,05$) и со сроком пассивного курения ($r=0,40$, $p < 0,05$ и $r=0,37$, $p < 0,05$). Также имели значение перенесенные ранее пневмонии ($r=0,34$, $p < 0,05$) и затяжные бронхиты ($r=0,27$, $p < 0,05$). Наличие ФО ДП у больных астмой было ассоциировано со стойкой утратой трудоспособности ($r=0,50$, $p < 0,05$), наличием в анамнезе эпизодов стационарного лечения ввиду обострений БА ($r=0,41$, $p < 0,05$), более плохим контролем астмы ($r=0,27$, $p < 0,05$) и качеством жизни согласно вопроснику SGRQ (шкала «Активность» - $r=0,35$, $p < 0,05$, шкала «Общий балл» - $r=0,27$, $p < 0,05$) [37].

При изучении связи выявленной фиксированной бронхиальной обструкции с показателями функции легких была выявлена отрицательная корреляция со значением исходного $ОФВ_1$ как относительного ($r=-0,69$, $p < 0,05$), так и абсолютного ($r=-0,65$, $p < 0,05$). Положительная корреляционная связь была установлена с относительным (%) значением прироста $ОФВ_1$ в пробе с бронхолитиком ($r=0,43$, $p < 0,05$) и выявляемостью положительного бронходилатационного теста ($r=0,31$, $p < 0,05$). Отмечена положительная корреляция ($r=0,38$, $p < 0,05$) между ФО и суточной дозой ИГКС (в мкг в пересчете на БДП). В представленной выборке пациентов с БА величина ИМТ, наличие/отсутствие атопии, значения биомаркеров эозинофильного воспаления ДП (ЭОЗ, FeNO), а также количество нейтрофилов периферической крови не были связаны с ФО ДП.

У подавляющего большинства (86%) больных БА фиксированная бронхиальная обструкция была стабильной. Через 12 месяцев наблюдения она встретилась у 18% пациентов с астмой легкого течения ($p > 0,05$ относительно исходного), в 38% случаев ($p > 0,05$) среди больных БА средней тяжести и у 84% ($p > 0,05$) пациентов с ТБА. В течение года у семи больных ФО перестала

выявляться: 2 пациентов с легкой астмой, 4 больных со среднетяжелой БА и у одной пациентки с ТБА; у пяти больных - впервые возникла: 2 пациента при астме легкого течения и трое с БА средней тяжести. Регулярное использование ИГКС в соответствующих тяжести астмы дозах, а также прекращение курения (14% больных) явились факторами, которые способствовали переходу фиксированной бронхиальной обструкции в обратимую. Возникновению ФО ДП в период наблюдения предшествовали нерегулярное использование ИГКС либо неадекватные состоянию пациента дозы ИГКС (60% больных), продолжающееся активное курение (40% пациентов) и воздействие причинно-значимых аллергенов (20% больных), а также отсутствие терапии сопутствующих заболеваний (АР и хронического синусита) [37].

Для оценки стабильности ФО при БА (без сопутствующей ХОБЛ) в длительном ретроспективном наблюдении оценивались данные амбулаторных больных легкой астмой (n=24), БА средней тяжести (n=51) и ТБА (n=48) в возрасте 18-82 лет, которые не менее одного года наблюдались и лечились сотрудниками кафедры пульмонологии СЗГМУ им. И.И.Мечникова. Ретроспективные данные о состоянии функции легких были получены при использовании медицинской документации (амбулаторных карты, выписные справки из стационаров, результаты ранее выполненных спирометрий). Длительность наблюдения для больных с астмой легкого течения составила 1,25 -6,75 года (в среднем $2,6 \pm 0,29$ года), при среднетяжелой БА - 1,25- 9,5 лет (в среднем $4,1 \pm 0,31$ года), у пациентов с ТБА срок наблюдения был самым длительным и составил 1,25-9,75 лет (в среднем $4,7 \pm 0,37$ года). Для исходно имевших и не имевших ФО больных БА отдельно рассчитывались корреляции Спирмена. Выявлено, что среди обследованных пациентов при самом раннем доступном исследовании функции легких доля больных с ФО составила 13% при легкой астме, 37% - при БА средней тяжести и 75% - при ТБА ($p < 0,001$). Исходно не применяла поддерживающую терапию ИГКС половина пациентов с астмой легкого течения (50%), около трети (31%, $p < 0,01$) больных среднетяжелой БА и 6% больных ТБА ($p < 0,001$). Примерно треть (32%) пациентов с астмой когда-либо курили в течение жизни. Доля активно курящих в

начале наблюдения составила 17% при астме легкого течения, 10% при средней тяжести астмы и 6% при ТБА. Ранее курили четверть (25%) больных легкой БА, примерно 1/6 (16%) пациентов с астмой средней тяжести и более четверти (27%) больных ТБА. При ретроспективном анализе полученных данных, при котором учтенный период составил от 1,25 года до 9,75 лет (в среднем $4,0 \pm 0,21$ года), ФО ДП являлась стабильным фенотипом почти у 4/5 (79%) пациентов с астмой. В конце периода наблюдения отсутствие нормализации постбронходилатационного отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ демонстрировали 13% ($p > 0,05$) больных астмой легкого течения, 41 процент ($p > 0,05$) пациентов с БА средней тяжести БА и почти три четверти (73%, $p > 0,05$) больных ТБА. В ходе ретроспективного наблюдения ФО перестала обнаруживаться у 12 пациентов. Например, при легкой астме у одного больного уже через 6 месяцев был зафиксирован переход ФО в обратимую обструкцию (т.е. $ОФВ_1/ФЖЕЛ \geq 0,70$ после пробы с бронхолитиком), сходное явление было отмечено у 5 пациентов со среднетяжелой БА (срок перехода 0,25-4,25 лет, в среднем $2,5 \pm 0,79$ года) и у шести пациентов с ТБА (срок перехода 1,25-6,5 лет, в среднем $4,1 \pm 0,90$ года). У одиннадцати больных за время ретроспективного наблюдения фиксированная бронхиальная обструкция возникла впервые – это произошло у пяти пациентов со среднетяжелой БА (срок появления ФО - 0,25-4,0 года, в среднем $2,0 \pm 0,79$ года) и у шести больных ТБА (срок перехода $2,8 \pm 1,12$ года).

С восстановлением обратимости бронхиальной обструкции были связаны следующие показатели функции легких: исходно более высокие (но менее 0,70) значения постбронходилатационного отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($r = 0,70$, $p < 0,05$), более высокие показатели $ОФВ_1$, как относительные ($r = 0,34$, $p < 0,05$), так и абсолютные ($r = 0,33$, $p < 0,05$), а также значение абсолютного прироста $ОФВ_1$ ($r = 0,31$, $p < 0,05$) во время бронхолитической пробы. При аспириновой (10% среди всех исследованных больных) и гормонозависимой астме (16% пациентов) ФО была стабильной в 100% случаев. Атопия была подтверждена у всех больных с переходом в обратимую обструкцию ДП и в 85% случаев ($p > 0,05$) пациентов с сохраняющейся ФО; в обеих группах клещи домашней пыли явились самым

частым ингаляционным аллергеном (80% и 94%, $p > 0,05$). Стабильность ФО при проведенном ретроспективном анализе была связана с тяжестью течения БА ($r = 0,29$, $p < 0,05$), возрастом больных ($r = 0,26$, $p < 0,05$) и длительностью астмы ($r = 0,27$, $p < 0,05$), имеющимися в анамнезе госпитализациями ($r = 0,36$, $p < 0,05$), в том числе в ОРИТ по поводу обострений БА ($r = 0,26$, $p < 0,05$), перенесенных ранее пневмоний ($r = 0,30$, $p < 0,05$) и повторных затяжных бронхитов ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Сходным образом стойкость фиксированной бронхиальной обструкции была ассоциирована со стойкой утратой трудоспособности ($r = 0,30$, $p < 0,05$), более высокой ежедневной дозой ИГКС ($r = 0,31$, $p < 0,05$) и с большей длительностью применения ИГКС ($r = 0,30$, $p < 0,05$), а также лучшей комплаентностью пациентов к использованию этих препаратов ($r = 0,31$, $p < 0,05$). При длительном наблюдении более низкие показатели КЖ по шкале «Активность» вопросника SGRQ были связаны со стабильностью ФО ($r = 0,37$, $p < 0,05$). Такие факторы, как пол, ИМТ, курение когда-либо и наличие производственных вредностей, значения маркеров эозинофильного воспаления ДП (ЭОЗ, FeNO) и степень контроля астмы не коррелировали со стойкостью ФО. При длительном ретроспективном наблюдении у части пациентов наблюдалось восстановление обратимости обструкции: у шести больных с нетяжелой астмой, регулярно применявших базисную терапию ИГКС в адекватных дозах (100%) и прекративших курение (15%), а также у шести пациентов с ТБА, 83% которых получали ГИБТ (омализумаб, меполизумаб или дупилумаб) помимо стандартной терапии.

При анализе факторов, связанных с возникновением ФО, можно выделить клинические характеристики, данные спирометрии и проводимое лечение больных БА. Вновь появившаяся ФО была ассоциирована с тяжестью астмы ($r = 0,43$, $p < 0,05$), плохим контролем заболевания ($r = 0,31$, $p < 0,05$), наличием непереносимости аспирина и других НПВС ($r = 0,27$, $p < 0,05$), высоким содержанием общего IgE ($r = 0,41$, $p < 0,05$), наличием госпитализаций ранее ($r = 0,30$, $p < 0,05$), в том числе с пребыванием в ОРИТ и интубациями ввиду тяжелых обострений БА ($r = 0,37$, $p < 0,05$). Впервые выявленная в ходе наблюдения фиксированная бронхиальная обструкция была положительно связана с фактом

пассивного курения ($r=0,38$, $p<0,05$) и его сроком ($r=0,35$, $p<0,05$). Возникновение ФО коррелировало с низкими показателями КЖ согласно шкалам вопросника SGRQ, при этом исходно связь была выявлена только для шкалы «Активность» ($r=0,32$, $p<0,05$), а в конце периода наблюдения имели значение все шкалы: «Симптомы» ($r=0,35$, $p<0,05$), «Активность» ($r=0,34$, $p<0,05$), «Влияние» ($r=0,41$, $p<0,05$) и «Общий балл» ($r=0,39$, $p<0,05$).

В процессе перехода исходно обратимой обструкции в фиксированную имели значение более низкие показатели постбронходилатационного отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ в начале ($r=0,31$, $p<0,05$) и в конце ($r=0,65$, $p<0,05$) периода наблюдения, исходно низкие относительные ($r=0,37$, $p<0,05$) и абсолютные ($r=0,29$, $p<0,05$) величины $ОФВ_1$, а также выраженный относительный прирост $ОФВ_1$ ($r=0,25$, $p<0,05$) после ингаляции бронхолитика и наличие положительной пробы с бронхолитиком ($r=0,29$, $p<0,05$) были связаны с возникновением ФО.

При анализе проводимой терапии выявлена связь формирования необратимой обструкции и более частым использованием КДБА ($r=0,38$, $p<0,05$), применением ИГКС ($r=0,30$, $p<0,05$), причем в более высокой ежедневной дозе ИГКС ($r=0,34$, $p<0,05$). В появление ФО у наших больных БА могли вносить свой вклад отсутствие регулярного лечения ИГКС или использование ИГКС в неадекватных тяжести астмы дозах, что имело место у 2/3 пациентов, 18% больных продолжали курить и более четверти (27%) пациентов не удалили причинно-значимые аллергены из своего окружения.

Таким образом, при выполненных нами проспективном и ретроспективном исследованиях ФО ДП представляется преимущественно стабильной и чаще отмечается при тяжелой астме, у пациентов старшего возраста и при длительном течении заболевания, а также среди подвергающихся действию курения. При этом фенотипе у больных хуже контроль симптомов астмы, пациенты имеют низкое КЖ, выявляется более высокая частота госпитализаций и стойкой утраты трудоспособности по сравнению с обратимой бронхиальной обструкцией. Переходу ранее обратимой бронхиальной обструкции в фиксированную способствуют низкие показатели функции легких, курение и неадекватное лечение

астмы. Следует отметить, что применение регулярной поддерживающей терапии ИГКС, современных иммунобиологических препаратов, прекращение курения и выполнение рекомендаций по созданию гипоаллергенного быта у некоторых пациентов могут помочь в восстановлении обратимости обструкции ДП [37]. В течение 5 лет нами проспективно наблюдались 81 пациент с ТБА без сопутствующей ХОБЛ. Исходно доля больных с ФО ДП составила 73% (n=59), через 5 лет – 74% (n=60). Стабильно ФО определялась у 51 больного (86%), у 9 пациентов возникла, а у 8 человек – ФО перестала выявляться в ходе наблюдения. Наличие обратимости обструкции во время любого из проведенных визитов в течение 5 лет наблюдения продемонстрировали 13 (16%) пациентов с ТБА. При наличии у больных ТБА сопутствующей ХОБЛ (27% среди длительно наблюдавшихся пациентов) ФО ДП у них стабильно выявлялась на протяжении 5-летнего периода в 100% случаев [31].

3.6.4. Тяжелая бронхиальная астма с частыми (2 и более в год) обострениями

Два и более обострения в год исходно переносили 67% больных ТБА, среди вошедших в группу 5-летнего проспективного наблюдения 129 пациентов – 69%, через 1 год – 36%, через 2 года - 36%, через 3 года – 25%, через 4 года - 27% и через 5 лет – 25% пациентов. По одному обострению в год стали переносить 29% больных, доля пациентов без обострений составила 22% среди получавших только стандартную терапию и 41% - среди получавших препараты МАТ пациентов ($p < 0,05$). Стабильность фенотипа с частыми обострениями ТБА при использовании современной (в том числе иммунобиологической) терапии составила 28% [31].

3.6.5. Гормонозависимая тяжелая бронхиальная астма (ГЗТБА)

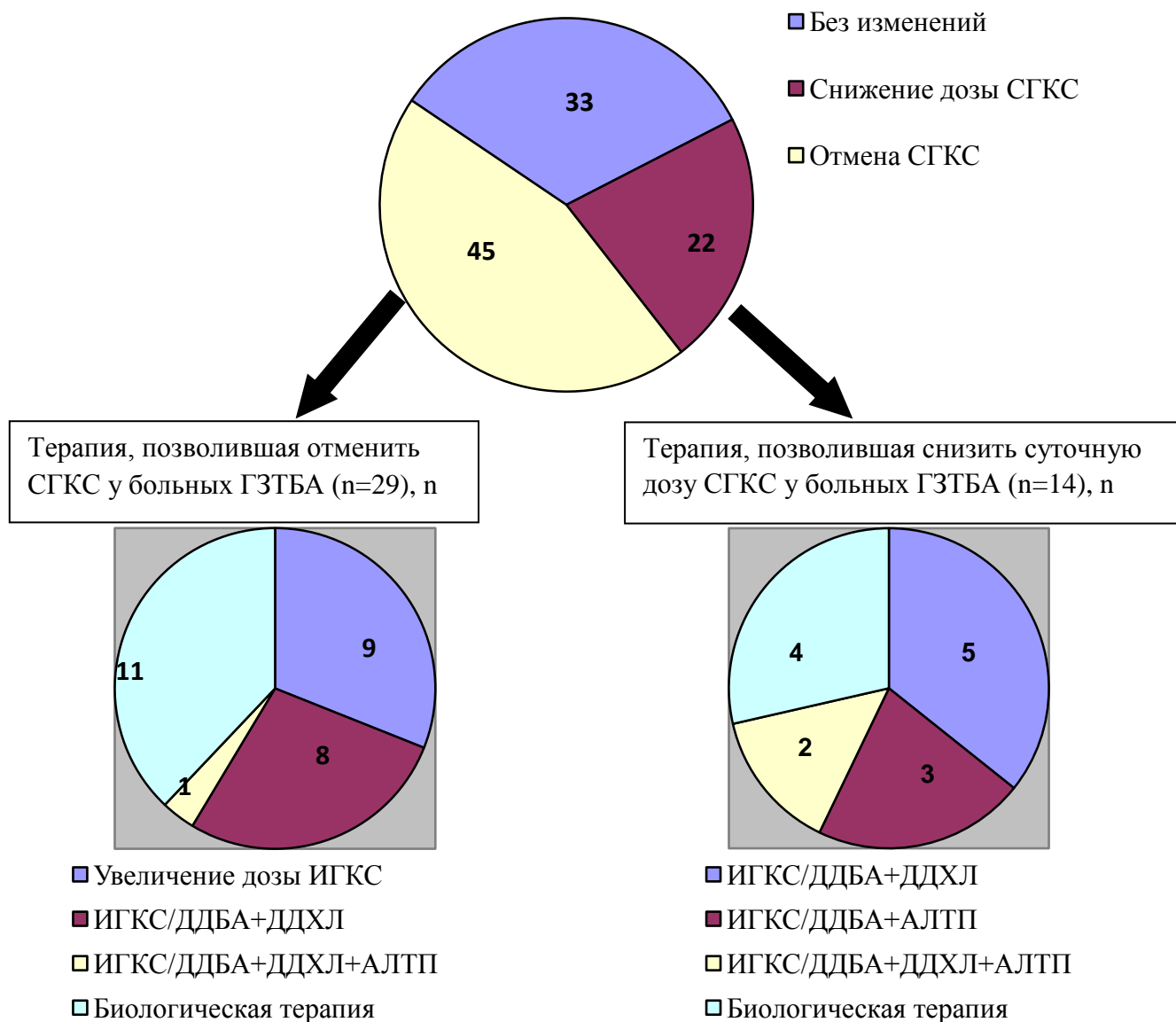
Для оценки стабильности гормонозависимого фенотипа ТБА при лечении препаратами современной терапии, в том числе иммунобиологическими

препаратами в условиях повседневной клинической практики в ходе длительного наблюдения наблюдались 65 амбулаторных больных (женщин 68%) гормонозависимой (т.е. нуждающиеся в приеме СГКС не менее половины времени в году) тяжелой (5 ступень терапии GINA) астмой в возрасте от 23 до 74 лет (средний возраст составил 53 года). Пациенты были консультированы и далее длительно (от 1 года до 22 лет, в среднем 4,9 года) получали терапию и наблюдались сотрудниками кафедры пульмонологии. Ретроспективные данные о сроках использования и дозах СГКС были получены из предоставленной больными медицинской документации, включавшей выписные справки стационаров, амбулаторные карты, консультативные заключения и прочее.

Среди больных с ГЗТБА атопия была выявлена у 68% пациентов, в 40% случаев отмечена аспириновая астма, у 43% больных имелся сопутствующий хронический полипозный риносинусит и у 17% - хронический синусит без полипоза. Активно курили 15% больных, бросили курить 25% пациентов. При этом ФО ДП (постбронходилатационное отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$) была отмечена у 65% больных, сопутствующая ХОБЛ – в 25% случаев. На период включения в исследования значительная часть пациентов с ГЗТБА имела сопутствующие заболевания, возникновение которых могло быть обусловлено использованием СГКС. Так, артериальная гипертензия отмечалась у 54% больных, ГЭРБ имели 34% пациентов, диагностированный ранее остеопороз с переломами встретился в 23% случаев, ожирение отмечено ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) у 25%, сахарным диабетом 2 типа страдали 17% больных ГЗТБА.

В ходе 5 лет проводимого лечения у 45% пациентов (29 человек) с ГЗТБА удалось полностью отменить регулярный прием таблетированных глюкокортикоидов (в среднем это произошло через $2,6 \pm 0,48$ года) при снижении частоты обострений астмы (Рисунок 3.8) [31]. У 9 больных (31%) это было достигнуто путем увеличения дозы ИГКС в составе комбинированной терапии ИГКС/ ДДБА, у 8 человек (28%) – при добавлении антихолинергического препарата длительного действия (АХДД) к ИГКС/ДДБА, у 1 пациента – при одновременном использовании ИГКС/ДДБА, АХДД и АЛП. У 11 пациентов

ГЗТБА (38%) СГКС удалось отменить при дополнительном лечении иммунобиологическими препаратами: Омализумаб получал 1 человек, Меполизумаб – 4 человека, Бенрализумаб – 3 человека, Дупилумаб – 3 человека.



Биологическая терапия – МАТ против IgE, ИЛ-5/рецепторов к ИЛ-5, ИЛ-4,13)

Рисунок 3.8 - Потребность в базисной терапии СГКС у больных ГЗТБА (n=65) через 5 лет лечения, %

Возможность полной отмены отмены СГКС положительно коррелировала с исходно более высоким предбронходилатационным ($r=0,27$, $p<0,05$) и постбронходилатационным ($r=0,29$, $p<0,05$) ОФВ₁, а также с более высокими

предбронходиляционным ($r=0,32$, $p<0,05$) и постбронходиляционным ($r=0,37$, $p<0,05$) значениями MOC_{50} . Отрицательная корреляционная связь выявлена с количеством госпитализаций в течение жизни в связи с обострениями БА ($r= -0,28$, $p< 0,05$) и с более высоким исходным значением FeNO ($r= -0,37$, $p <0,05$). Снизить дозу СГКС до $7,0\pm 0,98$ мг в пересчете на преднизолон удалось у 14 человек (22%), при этом возможность уменьшения дозы была связана с исходно более высокой суточной потребностью в СГКС ($r=0,39$, $p <0,05$). Использованная в случае снижения дозы СГКС терапия представлена на Рисунке 3.8. Соответственно, у 33% больных ГЗТБА не удалось ни отменить СГКС, ни снизить их суточную дозу. В целом, в ходе длительного 5-летнего наблюдения в условиях реальной клинической практики гормонозависимый фенотип оказался стабильным у 55% больных ТБА [31]. При использовании современной терапии, включающей ИГКС/ДДБА/ДДХЛ и иммунобиологические препараты, у значительной части пациентов удалось полностью отменить таблетированные ГКС или снизить их дозу. Предиктором отмены СГКС являлись более высокие исходные показатели функции легких.

Таким образом, согласно результатам выполненных исследований:

1. Аллергическая (атопическая) бронхиальная астма встречается при тяжелом течении заболевания реже, а аспириновая, гормонозависимая, астма с фиксированной обструкцией дыхательных путей и сочетанием с хронической обструктивной болезнью легких, а также астма с ожирением, - чаще, чем при легкой астме и астме среднетяжелого течения.

2. ТБА у более молодых пациентов (младше 60 лет) характеризовалась более высокой частотой атопии и сопутствующих аллергических заболеваний.

3. Раннее начало астмы (до 18-летнего возраста) у пациентов с ТБА было связано с наличием атопии и более высоким уровнем общего IgE, отягощенной наследственностью, наличием АР и атопического дерматита, присутствием сенсibilизации к клещам домашней пыли, пыльце и шерсти животных. Поздний дебют астмы (в возрасте 40 лет и старше) был ассоциирован с более низкими спирометрическими показателями функции легких, худшими показателями

качества жизни, более частым наличием сопутствующей ХОБЛ и стойкой нетрудоспособностью.

4. У подавляющей части (82%) больных тяжелой астмой имеется неконтролируемое течение заболевания.

5. У большинства (70%) пациентов с ТБА выявлена фиксированная обструкция ДП.

6. В спектре сенсibilизации пациентов с тяжелой астмой наиболее часто выявляются аллергены клещей домашней пыли.

7. Среди больных ТБА половина (50%) имела анамнез курения и более 1/5 (21%) продолжали активно курить. Курение было ассоциировано с более низкими показателями функции легких. Приверженность базисной терапии ИГКС у курящих пациентов была ниже.

8. ТБА сочеталась с ХОБЛ в 27% случаев. При одновременном наличии этих двух заболеваний показатели функции легких скорее напоминали изолированную ХОБЛ, чем изолированную ТБА.

9. Хорошая приверженность к лечению ИГКС отмечена у 75% пациентов с ТБА.

10. Наиболее стабильными фенотипами ТБА в течение 5 лет являлись аспириновый (100% случаев) и сочетания с ХОБЛ (100%), менее стабильными были фенотип с ФО ДП (82%), атопический (81%) и в значительной степени подвергались обратному развитию фенотип ГЗТБА (стабильность 55%) и с частыми обострениями (2 и более) - стабильность 28%.

ГЛАВА 4. БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

4.1. Маркеры T2-воспаления и системного воспаления у больных тяжелой бронхиальной астмой (поперечное исследование)

У пациентов с обструктивными заболеваниями легких (БА, ХОБЛ) проводилось изучение маркеров T2-воспаления, эозинофильного воспаления ДП (ЭОЗ – у всех больных, FeNO и общего IgE в сыворотке крови – у части пациентов), а также маркеров системного воспаления. Полученные данные представлены в Таблице 4.1. Исходные уровни маркеров эозинофильного воспаления значительно не различались у пациентов с нетяжелой и тяжелой астмой, но были существенно выше, чем при ХОБЛ. Доля пациентов с повышением $IgE \geq 100$ МЕ/мл была больше при ТБА, чем при легкой и среднетяжелой астме. Характеристика профиля маркеров при сочетании ТБА и ХОБЛ отличалась от такового при изолированных заболеваниях. Так, при ТБА без ХОБЛ выше было абсолютное число ЭОЗ и доля больных с общим сывороточным $IgE \geq 30$ МЕ/мл и $IgE \geq 100$ МЕ/мл, чем при сочетании двух обструктивных заболеваний легких. При изолированной ХОБЛ по сравнению с больными с сочетанием ХОБЛ и БА отмечались более низкие уровни ЭОЗ и меньше было больных с $ЭОЗ \geq 150$ кл/мкл и $ЭОЗ \geq 300$ кл/мкл, реже выявлялись $IgE \geq 30$ МЕ/мл и $IgE \geq 100$ МЕ/мл. В первой группе значимо ниже был FeNO и доля пациентов с $FeNO \geq 20$ ppb. При оценке выраженности системного воспаления при ТБА по сравнению с нетяжелой астмой было выявлено значимо более низкое абсолютное значение нейтрофилов периферической крови и индекс NLR (отношение нейтрофилы/лимфоциты). Различий по уровню СРБ отмечено не было. Также не определялось достоверных отличий по назальному оксиду азота – маркеру эозинофильного воспаления верхних ДП.

Таблица 4.1 - Маркеры воспаления ДП у пациентов с БА и ХОБЛ

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₃₋₄	P ₄₋₅	P ₂₋₅	P ₃₋₅
n	643	314	230	84	173						
IgE общий, МЕ/мл	441±82 (1-17661) (n=249)	573±98 (1-11607) (n=173)	652±134 (1-11607) (n=121)	388±93 (4-4278) (n=52)	21±6 (5-153) (n=24)	0,289	0,556	0,709	0,737	0,277	0,299
IgE ≥100 МЕ/мл, %	59	69	74	60	8	0,030	0,006	0,069	<0,001	<0,001	<0,001
IgE ≥30 МЕ/мл, %	88	88	93	79	25	0,879	0,176	0,009	<0,001	<0,001	<0,001
ЭОЗ, кл/мкл	362±16 (10-2432) (n=433)	370±22 (5-3116) (n=275)	396±28 (5-3116) (n=201)	296±34 (6-1657) (n=74)	154±13 (30-870) (n=121)	0,962	0,734	0,272	0,099	<0,001	<0,001
ЭОЗ≥300 кл/мкл, %	46	46	48	39	15	0,923	0,628	0,182	<0,001	<0,001	<0,001
ЭОЗ≥150 кл/мкл, %	75	69	71	65	36	0,118	0,328	0,317	<0,001	<0,001	<0,001
FeNO, ppb	34±2 (3,5-268) (n=425)	34±3 (3-218) (n=192)	36±3 (5-218) (n=148)	27±4 (3-134) (n=44)	15±2 (2-68) (n=41)	0,996	0,969	0,595	0,301	0,021	0,017
FeNO ≥ 20 ppb, %	58	51	53	41	20	0,079	0,317	0,148	0,033	<0,001	<0,001
Назальный оксид азота, ppb	1156±53 (21-5032) (n=280)	946±86 (8-3650) (n=82)	968±105 (15-3650) (n=59)	891±151 (8-2767) (n=23)	726±104 (147-1782) (n=20)	0,256	0,628	0,990	0,929	0,692	0,807
СРБ, мг/л	6±2 (0-273) (n=118)	12±3 (0-291) (n=133)	11±3 (0-174) (n=92)	13±7 (0,1-291) (n=41)	19±4 (0-82) (n=37)	0,299	0,652	0,989	0,860	0,579	0,697

Продолжение Таблицы 4.1

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₃₋₄	P ₄₋₅	P ₂₋₅	P ₃₋₅
Нейтрофилы периферической крови, кл/мкл	4068±101 (600-16100) (n=321)	4634±124 (1305- 12546) (n=255)	4658±161 (1305- 12546) (n=182)	4574±166 (2012-8384) (n=73)	4809±182 (1727- 13920) (n=116)	0,002	0,017	0,993	0,877	0,762	0,930
Нейтрофилы/ лимфоциты крови (NLR)	2,04±0,08 (0,00-15,33)	2,46±0,10 (0,00-14,67)	2,55±0,14 (0,00-14,67)	2,23±0,12 (0,67-5,77)	2,58±0,16 (0,00-13,83)	0,008	0,010	0,609	0,542	0,830	0,999

Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$ (минимальное-максимальное значение), качественные показатели – в виде частот. Сравнения в группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона

4.1.1. Биомаркеры T2-воспаления у больных тяжелой бронхиальной астмой, не получавших биологической терапии

Для оценки биомаркеров T2-воспаления у больных ТБА в условиях специализированного центра было обследовано 96 амбулаторных пациентов, у которых в течение предшествующего года не применялась ГИБТ.

Критериями исключения являлись: астма легкого и среднетяжелого течения; любое заболевание или расстройство, которое могло повлиять на полученные результаты исследования или способность больного принимать участие в исследовании (например, необходимость использования СГКС по причине других заболеваний, кроме БА; беременность существующая или планируемая в период исследования, грудное вскармливание; любое ухудшение симптомов астмы, которое привело к изменению проводимого лечения, применению пероральных или парентеральных форм ГКС и/ или депо-инъекций ГКС за один месяц до выполнения оценки уровней маркеров; вирусная или бактериальная инфекция, перенесенная больным в течение последнего месяца; отказ пациента [5].

Как следует из Таблицы 4.2, примерно 2/3 пациентов (65%) были женщины, у большинства выявлялась атопия (72%) и имелся анамнез курения (58% курили ранее или в настоящее время). Самым частым ингаляционным аллергеном были клещи домашней пыли (62%). Большинство пациентов имели сопутствующий АР (70%) и у половины (50%) присутствовал хронический риносинусит с полипами или без полипов. У 29 больных ТБА ранее была диагностирована сопутствующая ХОБЛ. У пациентов с тяжелой астмой определялся низкий ОФВ₁ (медиана составила 51% от должного), у подавляющего числа (81%) больных имелась ФО ДП (постбронходилатационное значение ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,70) и у 2/3 пациентов (67%) выявлена положительная проба с бронхолитиком (прирост ОФВ₁ на $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл) [5].

Таблица 4.2 - Характеристика пациентов с ГЗТБА и ГНЗТБА

Показатель	Все пациенты с ТБА (n=96)	ГЗТБА (группа 1) (n=15)	ГНЗТБА (группа 2) (n=81)	Значимость различий p ₁₋₂
Женский пол, n (%)	63 (65)	8 (53)	55 (68)	0,375
ИМТ, кг/м ²	26,8 (23,2-31,6)	24,9 (22,8-26,8)	28,1 (24,1-31,9)	0,074
Возраст, годы	57 (46-62)	48 (44-60)	58 (48-63)	0,102
Длительность астмы, годы	12 (5-25)	11 (6-31)	13 (5-24)	0,546
Раннее начало астмы (до 18 лет), n (%)	24 (25)	6 (40)	18 (22)	0,138
Начало астмы в 18-40 лет, n (%)	26 (27)	5 (33)	21 (26)	0,575
Позднее начало астмы (≥ 40 лет), n (%)	46 (48)	4 (27)	42 (52)	0,075
Атопия, n (%)	69 (72)	11 (73)	58 (72)	0,999
Сенсибилизация к клещам домашней пыли, n (%)	59 (62)	11 (73)	48 (60)	0,393
Сенсибилизация к аллергенам животных, n (%)	42 (44)	6 (40)	36 (45)	0,785
Сенсибилизация к пыльце (деревьев и/ или злаковых и/ или сорных трав), n (%)	26 (27)	5 (33)	21 (26)	0,541
Сенсибилизация к плесневым грибам, n (%)	8 (8)	3 (20)	5 (6)	0,107
Множественная сенсибилизация (к ≥ 3 неродственным аллергенам), n (%)	31 (33)	6 (40)	25 (31)	0,552
Отягощенная по атопии наследственность, n (%)	55 (58)	6 (43)	49 (61)	0,164
Аспириновая астма, n (%)	10 (10)	6 (40)	4 (5)	0,001
Курение в момент исследования, n (%)	25 (26)	4 (27)	21 (26)	0,999
Курение ранее, n (%)	31 (32)	4 (27)	27 (33)	0,768
ИКЧ, пачко-лет	27 (10-40)	30 (10-33)	25 (10-40)	0,958
Наличие профессиональных вредностей, n (%)	26 (28)	4 (29)	22 (27)	0,999
Стойкая утрата трудоспособности, n (%)	54 (56)	11 (71)	43 (53)	0,169
Сопутствующая ХОБЛ, n (%)	29 (30)	5 (33)	24 (30)	0,767
Аллергический ринит, n (%)	67 (70)	11 (73)	56 (69)	0,999

Продолжение Таблицы 4.2

Показатель	Все пациенты с ТБА (n=96)	ГЗТБА (группа 1) (n=15)	ГНЗТБА (группа 2) (n=81)	Значимость различий p_{1-2}
Хронический риносинусит с полипозом, n (%)	16 (17)	6 (40)	11 (13)	0,024
Хронический риносинусит без полипоза, n (%)	32 (33)	6 (40)	26 (32)	0,562
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (анамнестически), n (%)	28 (29)	6 (43)	22 (27)	0,359
Больные с обострениями БА в течение предшествующего года, n (%)	94 (98)	15 (100)	79 (98)	0,999
Число обострений в течение предшествующего года, n	2,0 (1,0-2,0)	3,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	0,031
Число обострений, требовавших назначения СГКС, n	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,022
Обострения, требовавшие госпитализации, n	0,0 (0,0-1,0)	2,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,008
ОФВ ₁ (% должного)	51 (43-59)	46 (35-58)	52 (44-59)	0,245
Положительный бронходилатационный тест, n (%)	64 (67)	9 (60)	55 (68)	0,562
ФО ДП (постбронходилатационный ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <0,70), n (%)	78 (81)	12 (80)	66 (81)	0,999
АСQ-5, средний балл	2,54 (2,0-3,2)	2,50 (2,2-3,8)	2,57 (2,0-3,0)	0,341
АСQ-5 ≥ 1,5 баллов, n (%)	80 (83)	12 (80)	68 (84)	0,711
SGRQ, шкала «Общий балл», баллы	45 (30-58)	57 (41-74)	43 (30-55)	0,030
ИГКС, суточная доза (мкг по БДП)	1000 (1000-2000)	2000 (1000-2000)	1000 (1000-1500)	0,001
ИГКС/ДДБА, n (%)	92 (96)	15 (100)	77 (95)	0,999
ИГКС/ДДБА/ АХДД, n (%)	40 (42)	13 (87)	27 (33)	<0,0013
АЛТ, n (%)	12 (13)	3 (20)	9 (11)	0,3931
ГИБТ (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) ≥ 1 год назад, n (%)	44 (46)	11 (73)	33 (41)	0,025
СГКС, суточная доза (мг Преднизолона)	10,0 (10,0-20,0)	10,0 (10,0-20,0)	-	-

Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1-Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (проценты). Нормальность распределения признаков определялась по методу Колмогорова-Смирнова. При сравнительном анализе групп применялись непараметрические критерия Манна-Уитни (для количественных данных) и χ^2 -тест (для качественных данных).

Все обследованные пациенты получали высокие дозы ИГКС (в среднем, 1323 мкг в пересчете на БДП) и 15 больных ГЗТБА регулярно использовали пероральные СГКС. У 44 пациентов (46%) более одного года назад до момента включения в настоящее исследование проводилась ГИБТ (применялись препараты омализумаба, меполизумаба, бенрализумаба и дупилумаба). Несмотря на проводимую терапию, у подавляющего большинства больных (в 98% случаев) в течение предшествующего года развивались, в среднем, 2 обострения астмы. Более чем у 1/2 пациентов (56% случаев) была признана стойкая утрата трудоспособности [5].

При сравнении пациентов с ГЗТБА и гормононезависимой (т.е. не требующей регулярного приема таблетированных глюкокортикоидов, ГНЗ) ТБА (Таблица 4.2) отмечено, что среди регулярно использующих СГКС больных чаще встречалась аспириновая астма и назальный полипоз. Больные ГЗТБА переносили больше обострений в течение предшествующих 12 месяцев, качество их жизни (согласно вопроснику SGRQ) было хуже; они использовали более высокие дозы ИГКС и чаще применяли «тройную» терапию (ИГКС/ДДБА/ДДХЛ) и ГИБТ.

Не было выявлено значимых различий по полу и возрасту, по длительности астмы и доле больных с поздним (в возрасте ≥ 40 лет) началом болезни, по частоте атопии и имеющейся сенсibilизации к частым ингаляционным аллергенам; по частоте активного курения и наличия вредных условий производства, а также по долям имеющих сопутствующую ХОБЛ и стойкую утрату трудоспособности пациентов между больными ГЗТБА и ГНЗТБА. В обеих группах преобладали пациенты с неконтролируемой ($ACQ-5 \geq 1,5$ баллов) астмой и выявлялись сопоставимые низкие показатели спирометрии. Значения маркеров и доли пациентов с повышенными маркерами эозинофильного воспаления ДП представлены в Таблице 4.3.

У больных ТБА среди маркеров Т2-воспаления наиболее часто отмечались гиперчувствительность к ингаляционным аллергенам и уровень $ЭОЗ \geq 150$ кл/мкл (Рисунок 4.1).

Таблица 4.3 - Маркеры воспаления ДП у пациентов с ГНЗТБА и ГЗТБА

Показатель	Все пациенты с ТБА (n=96)	ГЗТБА (группа 1) (n=15)	ГНЗТБА (группа 2) (n=81)	Значимость различий p ₁₋₂
Общий IgE, (МЕ/мл)	164 (64-357)	179 (82-229)	162 (61-411)	0,528
Общий IgE ≥ 30 МЕ/мл, n (%)	79 (82)	12 (80)	67 (83)	0,726
Общий IgE ≥ 100 МЕ/мл, n (%)	61 (64)	9 (60)	52 (64)	0,776
ЭОЗ, кл/мкл	256 (129-561)	370 (129-660)	246 (128-450)	0,496
ЭОЗ ≥ 150/мкл, n (%)	67 (70)	10 (67)	57 (70)	0,767
ЭОЗ ≥ 300/мкл, n (%)	45 (47)	8 (53)	37 (46)	0,779
ЭОЗ ≥ 400/мкл, n (%)	31 (32)	7 (47)	24 (30)	0,234
FeNO (ppb)	18 (10-39)	18 (10-36)	18 (10-40)	0,946
FeNO ≥ 20 ppb, n (%)	43 (45)	6 (40)	37 (46)	0,782
FeNO ≥ 25 ppb, n (%)	37 (39)	6 (40)	31 (38)	0,999
FeNO ≥ 50 ppb, n (%)	17 (18)	2 (13)	15 (19)	0,999

Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1-Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль). Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (проценты). Нормальность распределения признаков определялась по методу Колмогорова-Смирнова. Значимость различий оценивалась при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни (количественные данные) и χ^2 -теста (качественные данные).

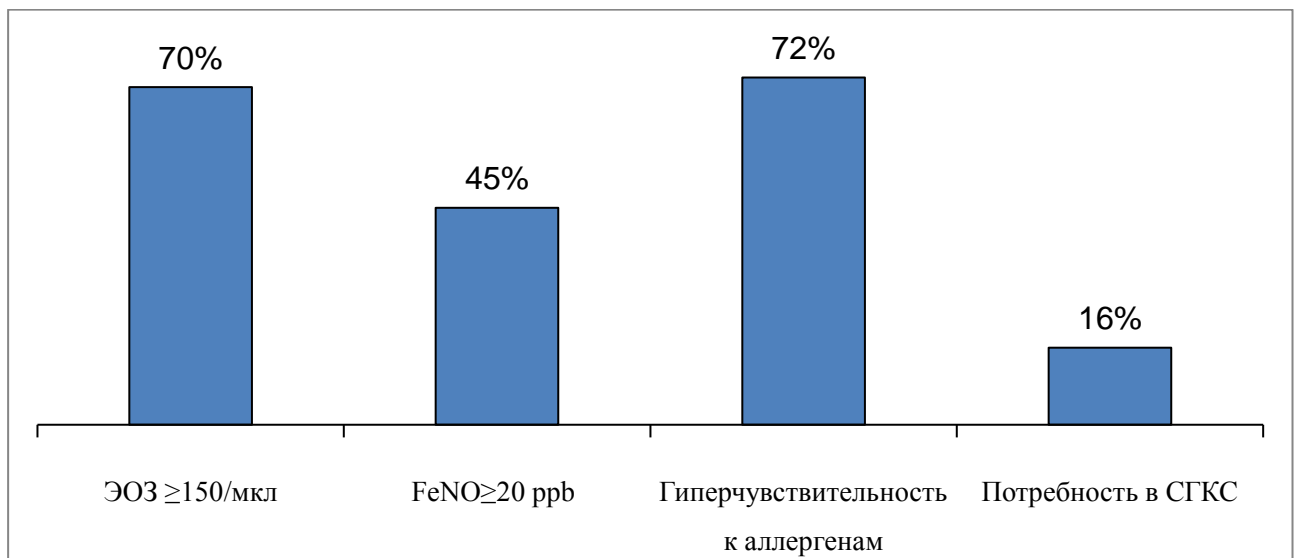


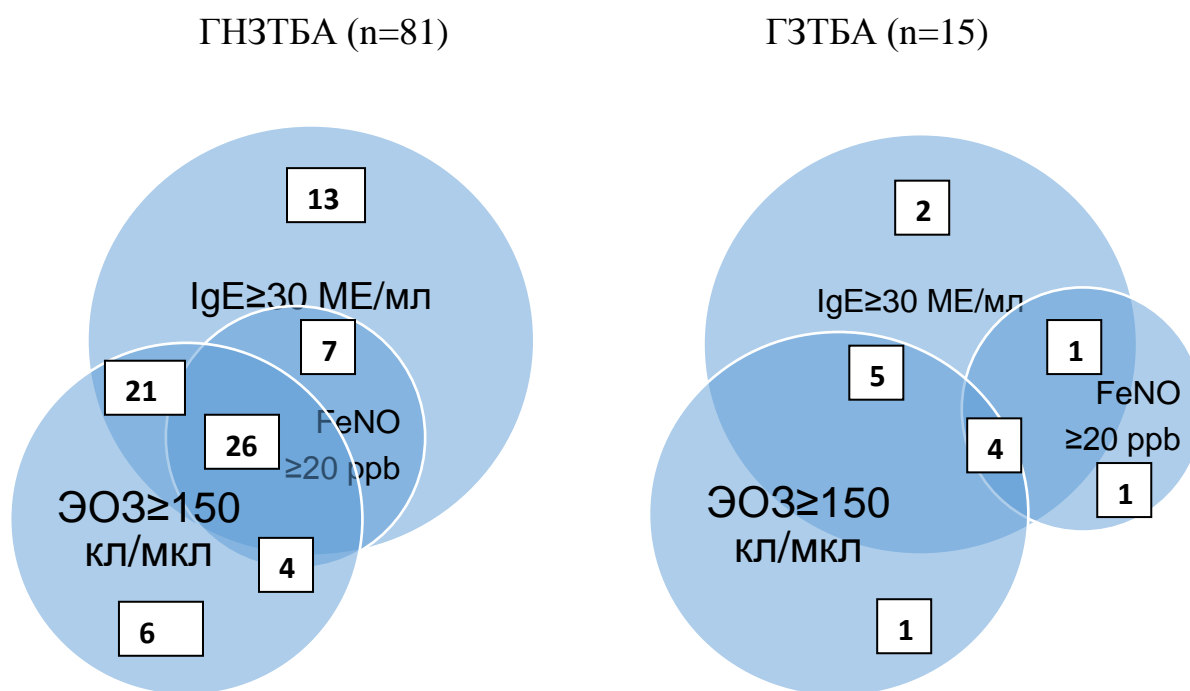
Рисунок 4.1 - Маркеры T2-воспаления ДП у пациентов с ТБА, не получавших биологическую терапию (n=96)

Ни одного из маркеров воспаления 2 типа не было выявлено у 7 пациентов (7%) и, таким образом, у подавляющего количества (93%) больных тяжелой астмой был подтвержден T2-эндотип заболевания.

Девяносто один пациент с ТБА в обследованной группе имел один или более повышенный биомаркер эозинофильного воспаления ДП ($\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл, или $\text{FeNO} \geq 20$ ppb, или общий $\text{IgE} \geq 30$ МЕ/мкл), без значимых различий при ГНЗТБА и ГЗТБА (95% и 93%, $p > 0,05$), несмотря на проводимое интенсивное лечение. Только у 5% больных с тяжелым течением заболевания (5 человек) не определялись повышенные уровни биомаркеров.

На Рисунке 4.2 показаны комбинации повышенных маркеров эозинофильного воспаления ДП у больных ГНЗТБА и ГЗТБА. У 30 пациентов были повышены одновременно 3 маркера (ЭОЗ , FeNO и общий IgE), что составило 32% при ГНЗТБА и 27% при ГЗТБА ($p > 0,05$). Самой частой комбинацией из двух повышенных маркера были сочетание $\text{ЭОЗ} \geq 150$ /мкл и общего $\text{IgE} \geq 30$ МЕ/мл, которые были выявлены у 26 пациентов (у 33% получавших и 26% не получавших СГКС, $p > 0,05$). Более редким сочетанием двух маркеров по сравнению с $\text{ЭОЗ} \geq 150$ /мкл и общим $\text{IgE} \geq 30$ МЕ/мл явилось одновременное повышение $\text{FeNO} \geq 20$ ppb и $\text{IgE} \geq 30$ МЕ/мл ($p < 0,001$), которое было выявлено у 7 пациентов с ГНЗТБА и 1 больного с ГЗТБА. Комбинация повышенных $\text{ЭОЗ} \geq 150$ /мкл и $\text{FeNO} \geq 20$ ppb встречалась реже, чем $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл и общий $\text{IgE} \geq 30$ МЕ/мл и отмечена у 4 пациентов с ГНЗТБА (5%, $p < 0,001$). При ГЗТБА такое сочетание не выявлялось.

$\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл были единственным повышенным маркером у 7 пациентов: у 6 больных с ГНЗТБА (7%) и одного больного с ГЗТБА (7%, $p > 0,05$). Общий $\text{IgE} \geq 30$ МЕ/мл без повышения других маркеров отмечен в 16% случаев ($p > 0,05$ по сравнению с ЭОЗ), изолированное повышение $\text{FeNO} \geq 20$ ppb выявлено у одного больного (1%, $p < 0,05$ по сравнению с ЭОЗ) [5].



В белых прямоугольниках – количество пациентов

Рисунок 4.2 - Комбинации повышенных биомаркеров эозинофильного воспаления ДП у пациентов с ГНЗТБА и ГЗТБА

4.1.2. Маркеры Т2-воспаления у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и курение

Частота выявленной гиперчувствительности к аллергенам была наибольшей среди никогда не куривших пациентов с ТБА (70%) и отличалась от активно курящих больных с тяжелой астмой (52%, $p < 0,05$) (Таблица 4.4). Средние величины FeNO (39 ppb против 18 ppb, $p < 0,05$) и доля пациентов с FeNO ≥ 20 ppb (58% и 25%, $p < 0,05$) были значимо выше у пациентов с ТБА без анамнеза курения по сравнению с активно курящими в момент исследования. В группе пациентов с тяжелой астмой не было выявлено как различий в средних значениях абсолютного содержания ЭОЗ в зависимости от статуса курения, так и в долях пациентов с ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл. Группа ранее куривших больных ТБА по частоте повышенных маркеров Т2-воспаления занимала промежуточное положение между активно

курящими и никогда не курившими, без статистически значимых отличий (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 - Маркеры Т2-воспаления у пациентов с ТБА в зависимости от статуса курения

признак	Не курят и не курили (1)	Курят в настоящее время (2)	Курили ранее (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
N	157	66	91			
IgE общий, МЕ/мл	377±66 (1-4036) (n=81)	566±143 (4-4278) (n=35)	824± 251 (6-11607) (n=57)	0,783	0,126	0,677
Гиперчувствительность к аллергенам, %	70	52	66	0,032	0,795	0,117
ЭОЗ, кл/мкл	395±34 (5-3116) (n=139)	297±34 (6-1318) (n=56)	369±42 (8-2100) (n=80)	0,305	0,889	0,522
ЭОЗ≥150 кл/мкл, %	68	71	70	0,969	0,966	0,999
FeNO, ppb	39±4 (5-218) (n=100)	18±2 (3-54) (n=33)	30±4 (3-186) (n=59)	0,030	0,271	0,349
FeNO ≥ 20 ppb, %	58	25	47	0,017	0,419	0,170
Соответствие критериям Т2-воспаления, %	96	86	89	0,053	0,574	0,292

Количественные показатели представлены в виде М±m (минимальное-максимальное значение), качественные показатели – в виде частот. Сравнения в трех группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

По меньшей мере, один положительный маркер Т2-воспаления несколько чаще выявлялся у не имеющих анамнеза курения пациентов с ТБА по сравнению с активно курящими (96% против 86%, p= 0,053).

4.1.3. Маркеры T2-воспаления у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких

Для изучения профиля маркеров T2-воспаления у пациентов с ТБА без ХОБЛ и при имеющейся сопутствующей ХОБЛ были изучены данные 97 амбулаторных пациентов (женщин 66%) в возрасте 18-78 лет (средний возраст 55 лет) с неконтролируемой ТБА (средний АСQ-5 составил 2,51 балла). Часть больных (n=31) имела установленный диагноз сопутствующей ХОБЛ. Сочетание ТБА и ХОБЛ чаще встречалось у мужчин (52% против 28%, $p < 0,05$), длительность астмы у таких пациентов была меньше (11 лет против 18 лет, $p < 0,05$), среди них чаще встречались курильщики (65% против 9%, $p < 0,001$) и выше был ИКЧ (38 пачко-лет против 19 пачко-лет, $p < 0,01$), а ОФV₁ был ниже (45% против 55% должного, $p < 0,05$), чем у больных изолированной ТБА. Частота атопии (68% против 76%, $p > 0,05$), гормонозависимой (17% против 15%, $p > 0,05$) и аспириновой (10% против 11%, $p > 0,05$) астмы не различалась в этих двух группах. У больных ТБА с сопутствующей ХОБЛ и без нее число ЭОЗ не различалось и составило 307 против 415 кл/мкл ($p > 0,05$), тогда как уровень FeNO был значимо ниже (20 против 37 ppб, $p < 0,05$). Хотя бы один из повышенных маркеров T2-воспаления в этой выборке присутствовал у 90% больных с сочетанием ТБА и ХОБЛ и в 95% случаев ($p > 0,05$) – у пациентов с изолированной ТБА.

4.1.4. Маркеры T2-воспаления у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и полипозом носа

Для оценки уровня маркеров T2-воспаления у пациентов с ТБА без полипоза носа и при его наличии были обследованы 184 амбулаторных пациента (66% женщин, возраст 18-90 лет, 55 лет - средний возраст) с тяжелой неконтролируемой (средний АСQ-5 - 2,64 балла) астмой, более 12 месяцев не получавшие биологическую терапию. Часть больных (n=39) имела установленный ранее

диагноз сопутствующего полипоза носа и значительная их доля (65%) ранее переносила оперативные вмешательства по этому поводу от 1 до 23 раз. При сочетании ТБА с назальным полипозом длительность астмы была больше (22,0 и 18,6 года, $p < 0,05$), дебют астмы в возрасте от 18 до 40 лет происходил чаще (41%), чем при ТБА без полипоза носа (24%, $p < 0,05$) и несколько реже в возрасте старше 40 лет (31% против 50%, $p < 0,05$). Такие больные с сочетанием ТБА и назального полипоза реже курили (36% и 55%, $p < 0,01$) и реже имели сопутствующую ХОБЛ (10% и 28%, $p < 0,05$), у них отмечался более высокий ОФВ₁ (63% и 52% должного, $p < 0,01$), но при этом они чаще переносили обострения астмы в течение предшествующего года (2,8 и 1,8, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами, не имеющими назального полипоза. При одновременном наличии тяжелой астмы и полипов в полости носа частота атопической астмы не отличалась (67% и 60%, $p > 0,05$), а встречаемость гормонозависимой (38% и 17%, $p < 0,001$) и аспириновой астмы (54% и 7%, $p < 0,001$) была выше по сравнению с больными без назального полипоза. Присутствие полипов в полости носа при ТБА сопровождалось более высоким абсолютным содержанием ЭОЗ (598 ± 68 кл/мкл и 338 ± 32 кл/мкл, $p < 0,001$) и более высоким уровнем FeNO (41 ± 6 ppb и 29 ± 3 ppb, $p < 0,05$). Также и доли больных, имеющих повышенные маркеры Т2-воспаления, были выше при сочетании полипоза носа и тяжелой астмы, чем при ТБА без полипоза: ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл - 87% и 66% ($p < 0,05$), FeNO ≥ 20 ppb - 62% и 45%, $p < 0,05$. Уровни общего IgE (408 ± 113 МЕ/мл и 619 ± 162 МЕ/мл, $p > 0,05$) и частота общего IgE ≥ 100 МЕ/мл (75% и 61%, $p > 0,05$) не различались у больных тяжелой астмой с назальным полипозом и без него. Соответственно, самым частым повышенным маркером Т2-воспаления при сочетании ТБА и полипоза носа был уровень ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл. На Рисунке 4.3 представлены биомаркеры Т2-воспаления при разных фенотипах ТБА [32].

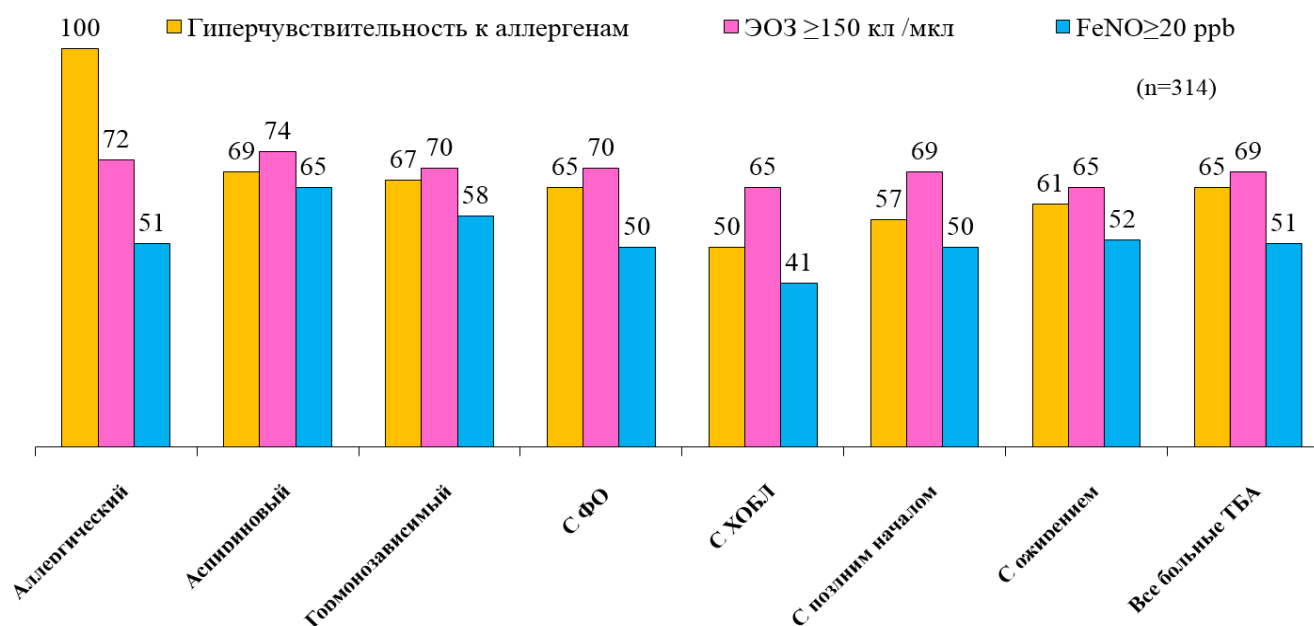


Рисунок 4.3 – Биомаркеры Т2-воспаления у больных с разными фенотипами ТБА

4.2. Динамика биомаркеров Т2-воспаления у больных нетяжелой бронхиальной астмой и тяжелой бронхиальной астмой в течение года лечения (проспективное наблюдение)

В течение года наблюдения с интервалами через 3 месяца значимой динамики уровней ЭОЗ у стероид-наивных и ранее получавших ИГКС пациентов с нетяжелой БА не отмечено, как и не выявлено различий между группами во всех временных точках (Таблица 4.4). С помощью ROC-анализа было показано, что уровень ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл являлся маркером эозинофильного воспаления ДП у пациентов с БА [257].

FeNO также не продемонстрировал различия между группами, но была показана динамика снижения значений в течение года: у ранее не получавших ИГКС через 3 месяца лечения, у исходно леченых ИГКС – через 6 месяцев (Таблица 4.5). Исходный уровень FeNO у стероид-наивных пациентов с астмой был связан с контролем заболевания [257].

Исходно уровень ЭОЗ был достоверно выше у тех больных ТБА, которые в последующем получали ГИБТ, относительно пациентов, применявших только стандартную терапию. Значение FeNO у больных нетяжелой астмой, получавших ИГКС, достоверно превышало уровень FeNO у пациентов с тяжелой астмой.

На фоне 1-годичного стандартного лечения больных с нетяжелой астмой значимой динамики ЭОЗ получено не было, достоверное снижение уровня FeNO у стероид-наивных пациентов произошло через 3 месяца, а у получавших ранее ИГКС – через 6 месяцев. При стандартной терапии ТБА ЭОЗ снижались через 3 мес, а FeNO - через 9 мес. При использовании дополнительно иммунобиологической терапии снижение обоих маркеров произошло через 3 месяца и было значительно более выраженным, чем на фоне стандартной терапии.

Сходные тенденции отмечены при сравнении относительных частот повышенных маркеров T2-воспаления при ТБА (Таблица 4.6): исходно доли пациентов с FeNO ≥ 20 ppb и ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл были значимо выше у тех, кто в последующем получал биологическую терапию. Не выявлено значимого изменения частот маркеров при стандартной терапии тяжелой астмы и их выраженная динамика наблюдалась на фоне биологической терапии. Самая высокая частота FeNO ≥ 20 ppb отмечена у пациентов с нетяжелой БА, ранее уже леченых ИГКС и после 3 месяцев терапии произошло снижение этого показателя.

Таблица 4.5 - Динамика биомаркеров у пациентов с нетяжелой БА и ТБА в течение 1 года лечения

Параметр	БАЛТ и БАСТ, стероид-наивные (n=31) (1)	БАЛТ и БАСТ, ранее получавшие ИГКС (n=33) (2)	ТБА, стандартная терапия с ИГКС (n=85) (3)	ТБА, стандартная терапия с ИГКС и биологическая терапия (n=44) (4)	P ₁₋₂	P ₃₋₄	P ₂₋₃
Эозинофилы периферической крови							
исходно	236 (120-700)	230 (166-380)	231 (152-378)	420 (209-600)	0,831	0,003	0,718
Через 3 месяца	211 (100-426)	200 (143-332)	213 (109-354) *	220 (63-484) **	0,926	0,733	0,957
Через 6 месяцев	200 (104-433)	196 (125-386)	203 (121-300) *	176 (50-414) **	0,989	0,390	0,963
Через 9 месяцев	210 (102-420)	195 (121-370)	200 (120-320) **	179 (60-415) ***	0,904	0,728	0,726
Через 12 месяцев	230 (100-400)	180 (108-330)	204 (130-292) *	178 (71-340) ***	0,650	0,335	0,743
FeNO							
исходно	21 (18-44)	31 (21-50)	17 (9-39)	32 (12-60)	0,176	0,088	0,007
Через 3 месяца	17 (12-27) *	23 (15-37)	16 (11-31)	15 (11-26) ***	0,096	0,513	0,106
Через 6 месяцев	15 (10-31) *	20 (14-35) *	15 (10-28)	12 (9-25) ***	0,144	0,205	0,116
Через 9 месяцев	16 (11-35)	21 (15-34) *	12 (8-27) *	14 (10-24) ***	0,172	0,491	0,090
Через 12 месяцев	15 (10-27) **	20 (14-34) *	12 (9-26) *	13 (9-17) ***	0,126	0,115	0,163

Стероид-наивные – пациенты, ранее не получавшие ИГКС.

Данные представлены в виде медианы и квартилей. Различия между группами оценивались при помощи U-теста Манна – Уитни.
*- p<0,05 , **- p<0,01 , ***- p<0,001 по сравнению с исходным значением (парный Тест Вилкоксона-Коновалова)

Таблица 4.6 - Динамика частоты повышенных маркеров Т2-воспаления у пациентов с нетяжелой БА и ТБА в течение 1 года лечения

Параметр	БАЛТ и БАСТ, стероид-наивные (n=31) (1)	БАЛТ и БАСТ, ранее получавшие ИГКС (n=33) (2)	ТБА, стандартная терапия с ИГКС (n=85) (3)	ТБА, стандартная терапия с ИГКС и биологическая терапия (n=44) (4)	P ₁₋₂	P ₃₋₄	P ₂₋₃
ЭОЗ \geq 150 кл/мкл, %							
исходно	74	79	70	87	0,671	0,033	0,326
Через 3 месяца	65	73	66	65*	0,487	0,371	0,773
Через 6 месяцев	61	69	68	53**	0,423	0,474	0,820
Через 9 месяцев	62	70	64	58*	0,454	0,095	0,610
Через 12 месяцев	65	67	65	49***	0,859	0,079	0,837
FeNO \geq 20 ppb, %							
исходно	61	85	47	68	0,033	0,023	<0,00 1
Через 3 месяца	48*	64	48	35**	0,226	0,724	0,041
Через 6 месяцев	42	55*	42	30**	0,321	0,310	0,203
Через 9 месяцев	45	54*	42	33**	0,461	0,374	0,243
Через 12 месяцев	42	52**	47	26***	0,451	0,626	0,626
ЭОЗ \geq 150 кл/мкл и/ или FeNO \geq 20 ppb, %							
исходно	87	100	88	93	0,033	0,500	0,044
Через 3 месяца	77	97	82	70*	0,018	0,189	0,045
Через 6 месяцев	71*	88*	84	60**	0,096	0,011	0,672
Через 9 месяцев	74*	85*	80	65**	0,297	0,123	0,587
Через 12 месяцев	71*	85*	82	73*	0,185	0,288	0,762

Стероид-наивные – пациенты, ранее не получавшие ИГКС. Данные представлены в виде относительных частот (%). Различия между группами оценивались при помощи U-теста Манна –Уитни. *- p <0,05, **- p <0,01, ***- p <0,001 относительно исходного значения (парный Тест Вилкоксона-Коновалова)

На фоне 1-годичного стандартного лечения больных с нетяжелой астмой значимой динамики ЭОЗ получено не было, достоверное снижение уровня FeNO у стероид-наивных пациентов произошло через 3 месяца, а у получавших ранее ИГКС – через 6 месяцев. При стандартной терапии ТБА ЭОЗ снижались через 3 мес, а FeNO - через 9 мес. При использовании дополнительно иммунобиологической терапии снижение обоих маркеров произошло через 3 месяца и было значительно более выраженным, чем на фоне стандартной терапии.

Сходные тенденции отмечены при сравнении относительных частот повышенных маркеров T2-воспаления при ТБА (Таблица 4.6): исходно доли пациентов с FeNO ≥ 20 ppb и ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл были значимо выше у тех, кто в последующем получал биологическую терапию. Не выявлено значимого изменения частот маркеров при стандартной терапии тяжелой астмы и их выраженная динамика наблюдалась на фоне биологической терапии. Самая высокая частота FeNO ≥ 20 ppb отмечена у пациентов с нетяжелой БА, ранее уже леченых ИГКС и после 3 месяцев терапии произошло снижение этого показателя.

При оценке в течение года лечения динамики доли пациентов с хотя бы одним повышенным маркером T2-воспаления значимое снижение показателя произошло через 3 месяца у больных ТБА, в лечении которых применялась иммунобиологическая терапия. Через 6 месяцев достоверно ниже стала доля пациентов с повышенными маркерами у стероид-наивных и ранее уже получавших ИГКС пациентов с нетяжелой БА. У больных тяжелой астмой, использовавших только стандартную терапию, значимого снижения доли повышенных маркеров (ЭОЗ и/или FeNO) отмечено не было.

4.3. Вариабельность и стабильность биомаркеров T2-воспаления у больных тяжелой бронхиальной астмой в течение 5 лет (ретроспективное наблюдение)

В клинической практике стабильность биомаркеров, включающих число ЭОЗ в крови или мокроте, уровень FeNO, общего IgE и аллергическую астму, симптомы которой связаны с воздействием аллергенов, является чрезвычайно важной для

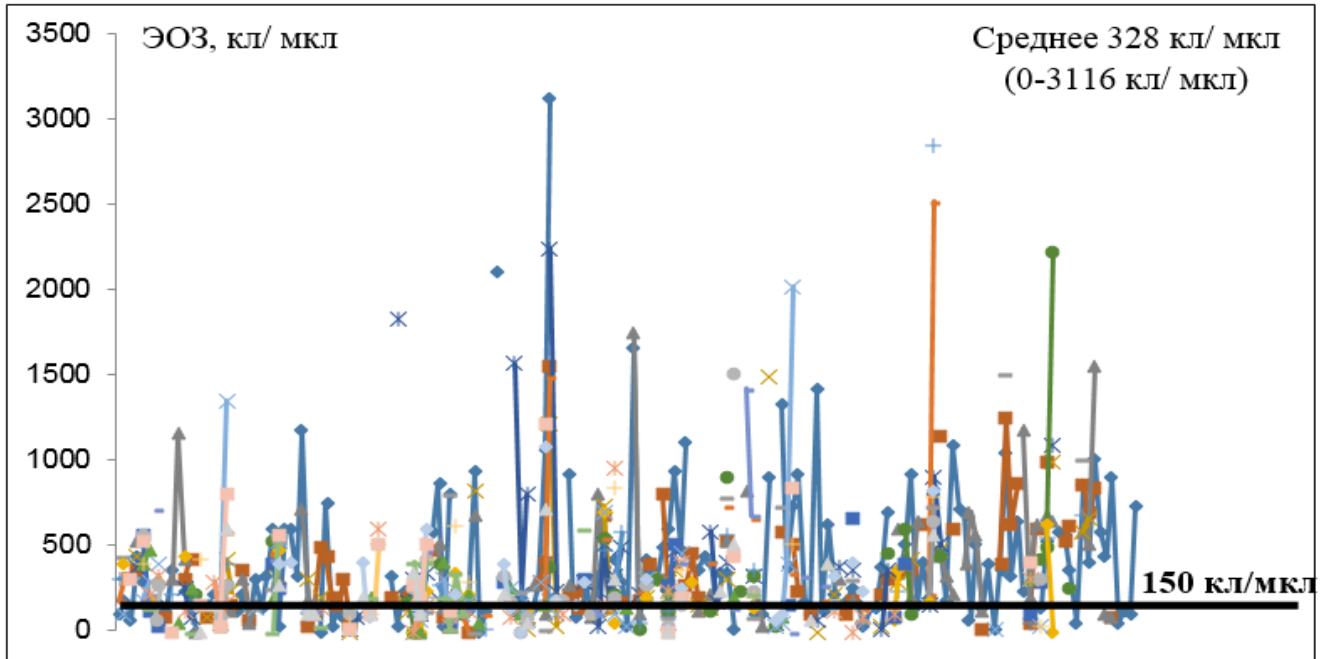
подтверждения T2-эндотипа болезни и назначения ГИБТ. Стабильность тяжелой аллергической астмы рассмотрена в разделе 3.6.1.

С целью описать вариабельность повышенных маркеров T2-воспаления у больных ТБА и стабильность низких уровней этих же маркеров в исследование были включены 195 пациентов с ТБА стабильного течения, не получавшие ранее биологическую терапию (мужчин 33%, возраст 18-81 лет, средний возраст 56 лет). Среди них atopическая астма выявлена у 62% больных, аспириновая – у 16%, гормонозависимая – в 19% случаев, сопутствующая ХОБЛ имелась у 30% пациентов. Курили в момент исследования 21%, бывшими курильщиками были 31% и никогда ранее не курили 48% больных ТБА. Ретроспективно были оценены данные вариабельности маркеров T2-воспаления у пациентов с ТБА, у которых на протяжении 5 лет было выполнено 2 и более измерений ЭОЗ (у 195 пациентов) (Рисунок 4.4А), а также FeNO (у 125 пациентов) (Рисунок 4.4Б). Результаты измерений в периоды обострений болезни в анализ не включались. Критериями T2-воспаления считали $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл и/ или $\text{FeNO} \geq 20$ ppb.

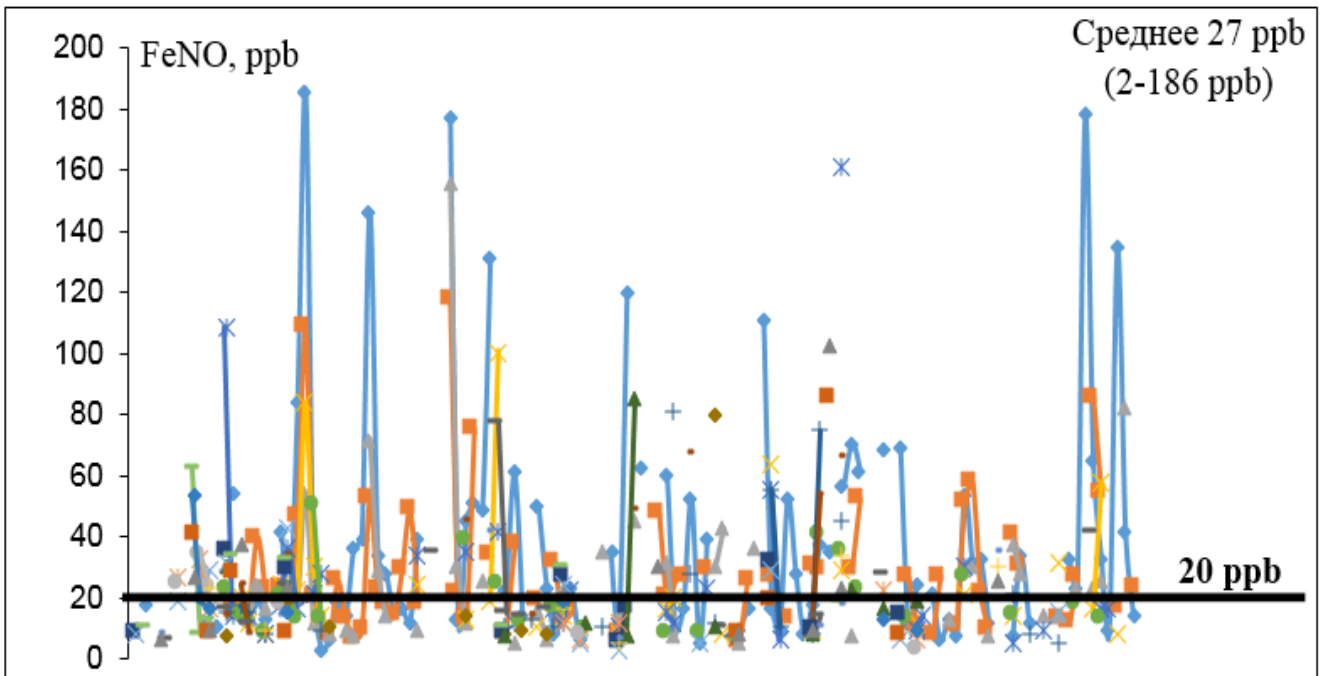
Было получено, что исходно 132 (68%) больных ТБА имели $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл. В течение 5 лет им было выполнено от 2 до 19 измерений (в среднем, 6,1 измерение) уровня ЭОЗ и в 87% анализов $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл сохранялись, причем у 80 пациентов (61%) эозинофилы во всех точках измерения превышали этот уровень. Соответственно, вариабельность $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл составила 39%. Сохранение уровня $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл было связано с атопией ($r = 0,188$, $p < 0,05$) и отрицательно коррелировало с наличием гормонозависимой астмы ($r = -0,215$, $p < 0,05$), курением ($r = -0,305$, $p < 0,05$) и наличием ХОБЛ ($r = -0,325$, $p < 0,05$).

Среди 62 (32%) пациентов с ТБА, у которых исходно содержание ЭОЗ было менее 150 кл/мкл, на протяжении 5 лет уровень этих клеток измерялся от 2 до 17 раз (в среднем, 6,2 измерения) и в 33% выполненных анализов встретилось повышение ≥ 150 кл/мкл, стабильно низкое содержание ЭОЗ отмечилось у 16 (26%) больных этой группы. Соответственно, у 74% пациентов с исходно низкими эозинофилами в разные периоды на протяжении 5 лет встречались случаи анализов

с $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл. Повышение ЭОЗ более 150 кл/мкл в этой группе было ассоциировано с ИМТ ($r = 0,268$, $p < 0,05$).



А. Эозинофилы периферической крови (n=195)



Б. Оксид азота выдыхаемого воздуха (n=125)

Рисунок 4.4 - Стабильность и вариабельность маркеров Т2-воспаления у больных ТБА в ретроспективном 5-летнем наблюдении

Повышенное значение $\text{FeNO} \geq 20$ ppb исходно отмечалось у 69 (55%) больных. В течение 5 лет им было сделано от 2 до 19 измерений (в среднем, 4,3 измерение) уровня FeNO и в 77% случаев FeNO был выше 20 ppb и у 33 пациентов (48%) FeNO во всех измерениях превышали уровень 20 ppb, а у 52% - отмечалась вариабельность этого показателя. Сохранение $\text{FeNO} \geq 20$ ppb было связано с мужским полом ($r = 0,246$, $p < 0,05$) и наличием гормонозависимой астмы ($r = 0,249$, $p < 0,05$) и коррелировано отрицательно с длительностью астмы ($r = - 0,609$, $p < 0,05$). FeNO ниже 20 ppb при первом измерении был выявлен у 56 (45%) больных ТБА. На протяжении последующих 5 лет этим пациентам было выполнено от 2 до 17 измерений (в среднем, 4,1 измерение) и у 31 больного (55%) уровни FeNO были стабильно низкими, а у 25 человек (45%) – эпизодически встречалось повышение $\text{FeNO} \geq 20$ ppb. Стабильность низких значений FeNO была ассоциирована с длительностью курения ($r = 0,474$, $p < 0,05$) у курящих пациентов.

Соответственно, вариабельность $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл составила 39%, стабильность ЭОЗ менее 150 кл/мкл – 26%. Вариабельность $\text{FeNO} \geq 20$ ppb отмечена в 52% случаев, стабильность уровня FeNO менее 20 ppb отмечена у 55% больных. Таким образом, при отборе пациентов с ТБА для последующего лечения препаратами биологической терапии однократной оценки маркеров Т2-воспаления недостаточно и представляется целесообразным повторять измерения через один и через 3 месяца.

4.4. Динамика маркеров Т2-воспаления в ходе лечения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой разными препаратами биологической терапии в течение одного года

С целью оценки динамики маркеров Т2-воспаления (ЭОЗ , FeNO), а также потребности в СГКС у больных ТБА в процессе лечения разными препаратами ГИБТ в течение 12 месяцев с интервалом в 3 месяца проспективно были обследованы 36 амбулаторных пациентов (женщин 67%) с ТБА в возрасте от 18 до

70 лет (средний возраст составил 54 года) (Таблица 4.7). У 12 больных (33%) постоянно применялись СГКС. В течение года применялась ГИБТ: против ИЛ-5/рецептора ИЛ-5 (меполизумаб/ бенрализумаб) – у 21 человека, против ИЛ-4/13 (дупилумаб) – у 11 человек.

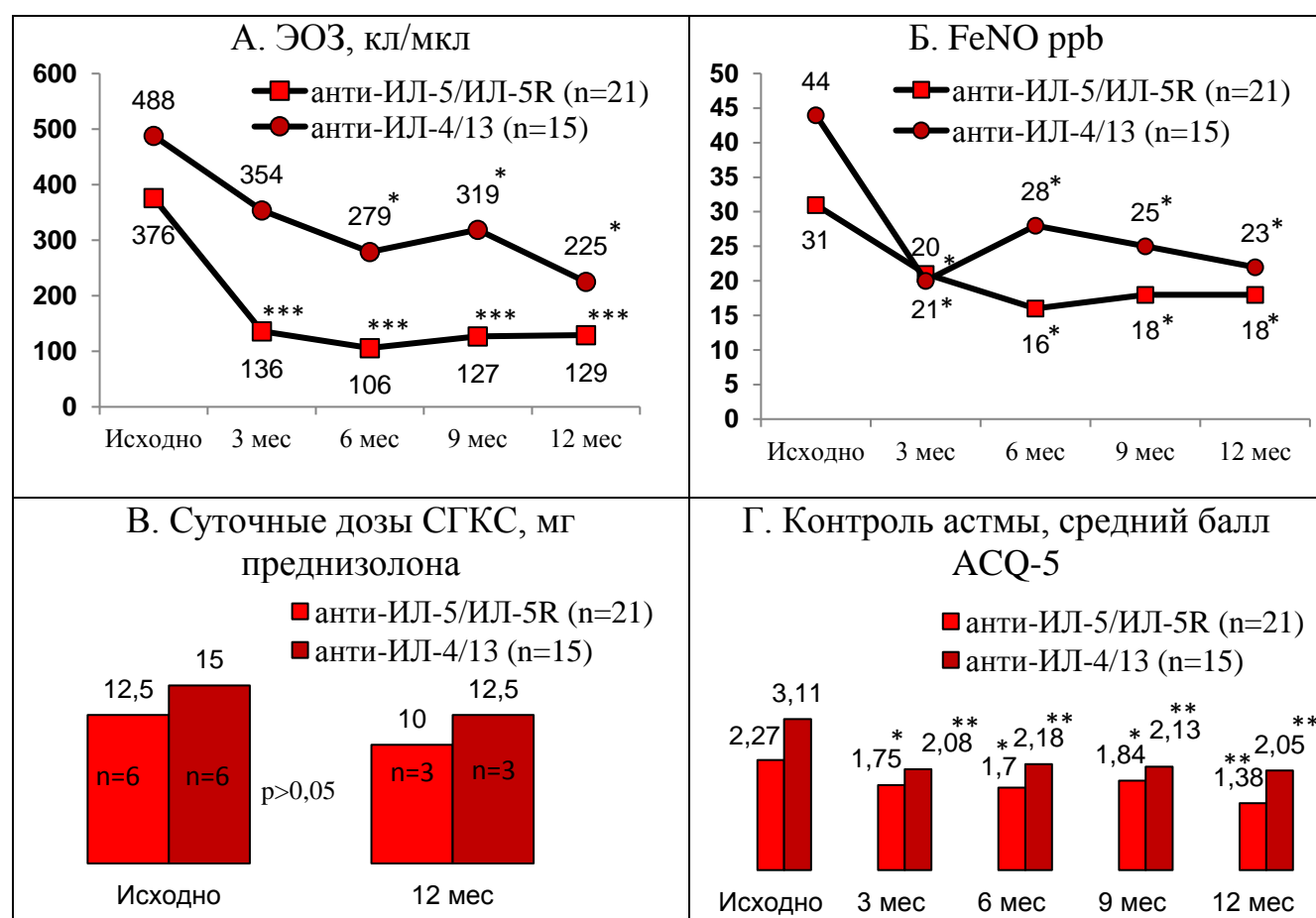
Таблица 4.7 - Характеристика пациентов с ТБА, получавших лечение МАТ против ИЛ-5/ рецептора ИЛ-5 и против ИЛ-4/13

Показатель	Пациенты с ТБА, получавшие МАТ против ИЛ-5/рецептора ИЛ-5 (Меполизумаб/ Бенрализумаб)	Пациенты с ТБА, получавшие МАТ против ИЛ-4/13 (Дупилумаб)	Значимость различий, p
n (мужчины,%)	21 (33)	15 (33)	>0,05
Возраст, лет	55 (33-69)	52 (18-72)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	25,9 (20,5-33,1)	29,5 (21,3-38,5)	>0,05
Длительность астмы, годы	21 (1-65)	21 (2-41)	>0,05
Наличие аллергии к ингаляционным аллергенам, %	76	73	>0,05
Аспириновая астма, %	19	13	>0,05
Гормонозависимая астма, %	29	40	>0,05
Курение активное, %	29	20	>0,05
Курение в прошлом, %	24	60	<0,05
ИКЧ, пачко-лет	31 (5-80)	22 (1,5-80)	>0,05
Вредные условия на производстве, %	14	33	>0,05
ОФВ ₁ , % должного	59 (18-116)	51 (31-109)	>0,05
АСQ-5, средний балл	2,27	3,11	<0,01
Обострения ТБА за предшествующий год, n	2,0 (1-5)	2,3 (1-4)	>0,05
ИГКС, суточная доза (мкг в пересчете на БДП)	1429 (1000-2000)	1600 (1000-4000)	>0,05
СГКС, суточная доза (мг Преднизолона)	12,5 (5-25)	15,0 (10-25)	>0,05

Количественные показатели представлены в виде М (минимальное-максимальное значение), качественные показатели – в виде частот. Т-тест использовался для определения статистических различий средних при сравнениях в двух группах. Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона.

Больные, получавшие ГИБТ дупилумабом, изначально имели более плохой контроль астмы (средний балл АСQ-5 составил 3,11 против 2,27, $p < 0,01$) и чаще курили ранее (60% против 24%, $p < 0,05$) по сравнению с получавшими меполизумаб и бенрализумаб, прочие характеристики не различались (Таблица 4.7).

У пациентов с ТБА, получавших лечение против ИЛ-5/рецептора ИЛ-5 (меполизумаб/бенрализумаб) исходно содержание ЭОЗ и FeNO у больных составило 376 кл/мкл и 31 ppb, через 3 месяца лечения произошло снижение до 136 кл/мкл ($p < 0,001$) и 21 ppb ($p < 0,05$), через год показатели составили 129 кл/мкл ($p < 0,001$) и 18 ppb ($p < 0,05$), соответственно (Рисунок 4.5А).



*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем

Рисунок 4.5 - Динамика маркеров Т2-воспаления в течение 1 года лечения препаратами ГИБТ у больных ТБА, контроль астмы и зависимость от СГКС

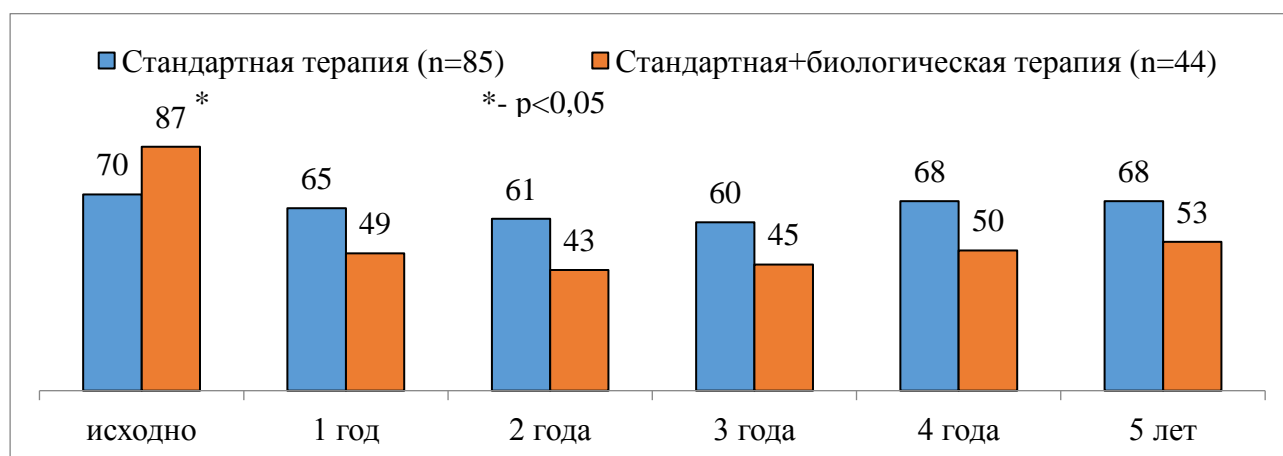
У применявших препарат МАТ против ИЛ-4/13 (дупилумаб) больных изначально ЭОЗ и FeNO составили 488 кл/мкл и 44 ppb, через 3 мес показатели снизились до 354 кл/мкл ($p > 0,05$, у 4 пациентов отмечалось повышение ЭОЗ до 1500 кл/мкл) и 20 ppb ($p < 0,05$), через 12 месяцев - 225 кл/мкл ($p < 0,05$) и 22 ppb ($p < 0,05$ относительно исходного уровня) (Рисунок 4.5Б). Суточную дозу СГКС через год лечения у больных ГЗТБА удалось снизить в обеих группах, у 50% больных СГКС были полностью отменены (Рисунок 4.5В). Контроль астмы улучшился в обеих группах после 3 месяцев ГИБТ и удерживался на протяжении 12 месяцев (Рисунок 4.5Г).

4.5. Динамика маркеров Т2-воспаления в ходе 5-летнего проспективного наблюдения при лечении больных тяжелой бронхиальной астмой стандартной терапией и с использованием препаратов биологической терапии

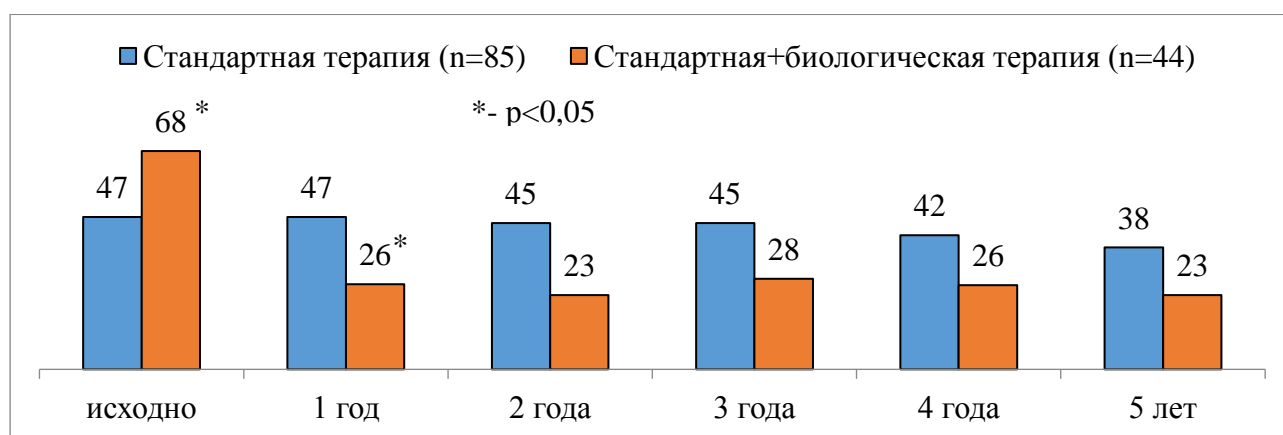
Характеристика включенных в 5-летнее проспективное исследование пациентов с ТБА представлена в разделе 5.3. В ходе лечения и наблюдения доля пациентов с ТБА, имеющих повышенные маркеры Т2-воспаления (как минимум один) менялась незначительно в группе пациентов, получавших стандартную терапию и их выраженное снижение было отмечено в группе пациентов со стандартной и биологической терапией (Рисунок 4.6А и Рисунок 4.6Б) [12].

Абсолютные значения уровня ЭОЗ периферической крови (медиана) и доля пациентов с $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл исходно были значимо выше у пациентов, которым затем была назначена биологическая терапия (231 кл/мкл и 336 кл/мкл, $p < 0,001$), в последующем существенных отличий между группами не выявлено. Доли пациентов, имевших $\text{FeNO} \geq 20$ ppb исходно и через 1 год лечения значимо различались ($p < 0,05$), что отражено на Рисунке 4.6Б. Также и медианы значений FeNO пациентов 1 и 2 групп отличались исходно (18 ppb и 31ppb, $p < 0,05$) и через 1 год (18 ppb и 13 ppb, $p < 0,05$). При последующем наблюдении значимых различий

по уровням FeNO среди получавших и не получавших биологическую терапию пациентов выявлено не было [34].



А. Доля пациентов с ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл, %

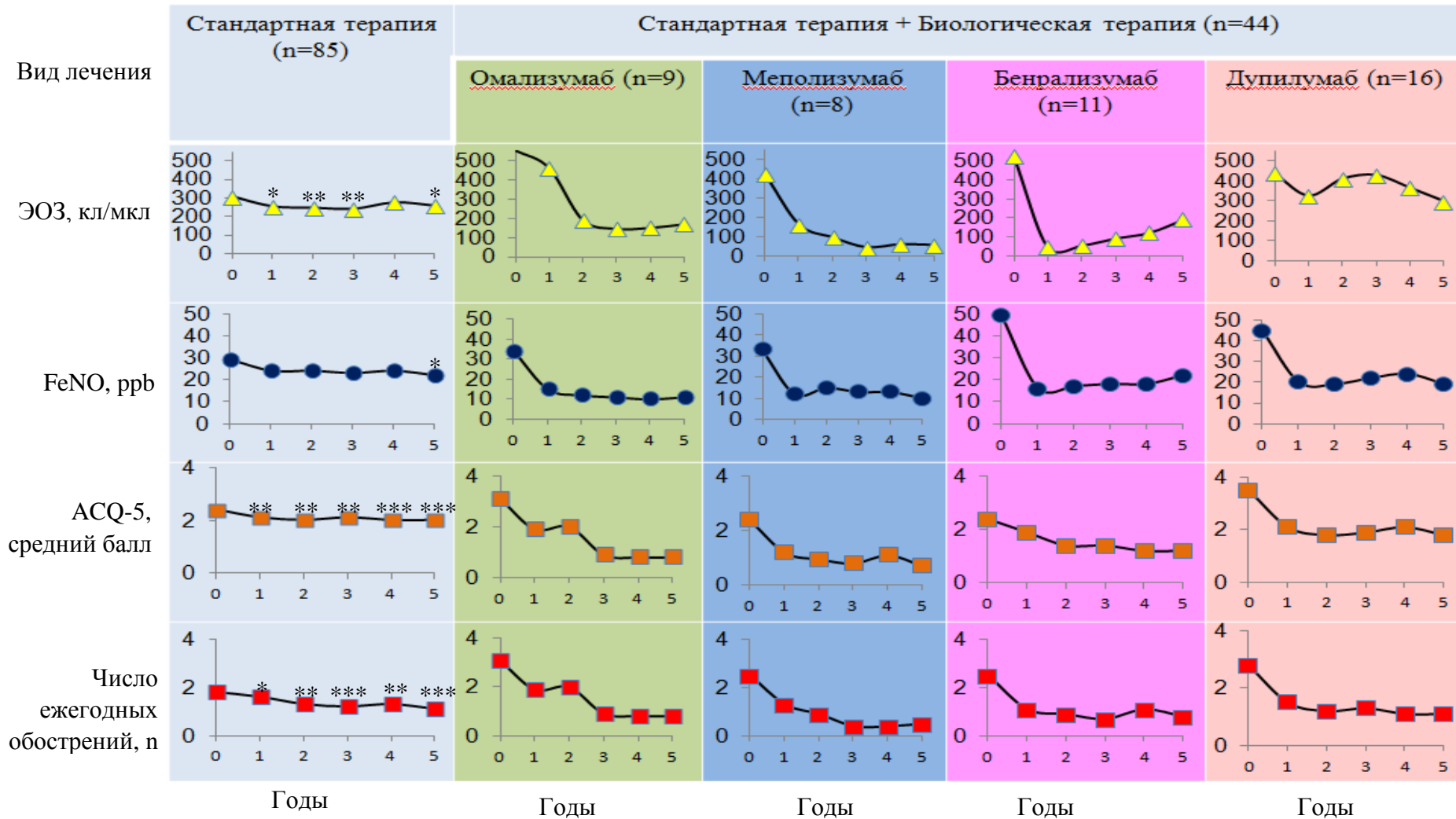


Б. Доля пациентов с FeNO ≥ 20 ppb, %

*- $p < 0,05$ при сравнении пациентов, получавших только стандартную терапию с больными, получавшими дополнительно биологическую терапию

Рисунок 4.6 - Динамика доли изначально повышенных маркеров Т2-воспаления у больных ТБА в течение 5 лет, %

На Рисунке 4.7 графически представлена динамика изменения абсолютных значений маркеров Т2-воспаления, контроля симптомов ТБА и частоты обострений (см. также раздел 5.3) на фоне лечения как стандартной терапией, так и при дополнительном использовании отдельных препаратов иммунобиологической терапии.



Данные представлены в виде М (среднее значение). *- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением (парный Тест Вилкоксона-Коновалова) для пациентов, получавших стандартную терапию

Рисунок 4.7 - Динамика маркеров Т2-воспаления, контроля и числа обострений у больных ТБА в течение 5 лет

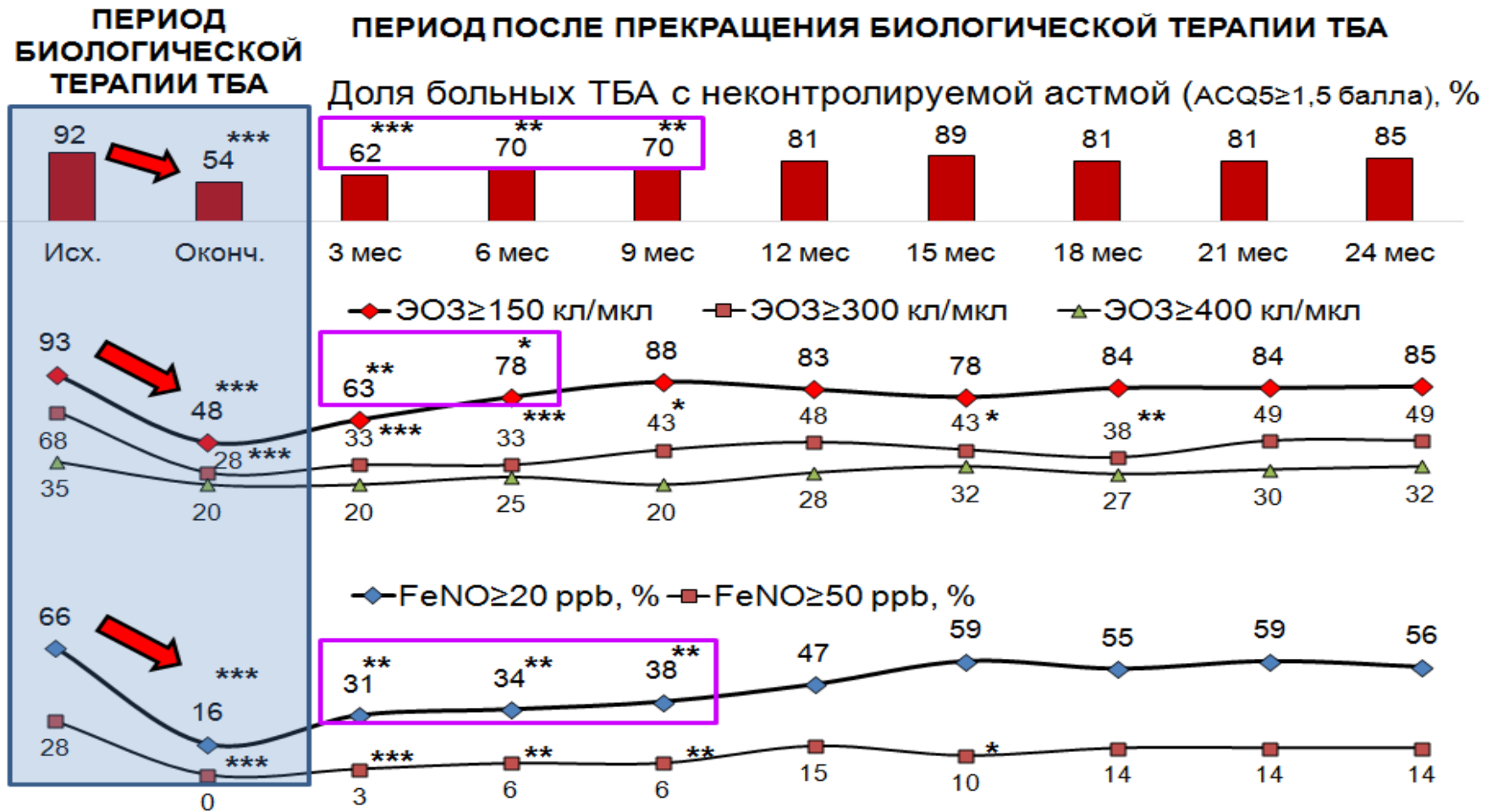
В группе стандартной терапии динамика изменений была не столь отчетлива, но снижение показателей являлось статистически значимым для ЭОЗ, контроля и числа обострений уже с первого года лечения, уровень FeNO значимо понизился только через 5 лет.

Несмотря на небольшое количество пациентов в группах, получавших разные препараты МАТ, отчетливо видны ранее описанные в литературе свойства этих молекул, в частности, выраженная деплеция ЭОЗ при использовании бенрализумаба, снижение ЭОЗ на фоне лечения меполизумабом и не столь выраженное, но с течением времени нарастающее снижение уровней ЭОЗ при терапии дупилумабом. Для всех препаратов биологической терапии отмечена тенденция к снижению FeNO, тем не менее, не достигшая уровня статистической значимости. Явно прослеживается уменьшение среднего балла АСQ-5 (т.е. улучшение контроля астмы на фоне лечения), а также снижение числа обострений ТБА при лечении препаратами МАТ.

4.6. Стабильность маркеров Т2-воспаления после прекращения лечения больных тяжелой бронхиальной астмой препаратами генно-инженерной биологической терапии

4.6.1. Стабильность количества эозинофилов периферической крови

С целью изучить стабильность достигнутых уровней ЭОЗ у больных ТБА после прекращения ГИБТ в течение одного года в условиях повседневной клинической практики были обследованы 40 амбулаторных пациентов (мужчин 30%, возраст от 31 до 74 лет) с ТБА. В данной группе atopическая астма выявлена у 73% больных, аспириновая – у 20%, гормонозависимая – в 40% случаев, сопутствующая ХОБЛ имела у 30% пациентов.



Данные представлены в виде М (среднее значение). *- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ по сравнению с исходным значением (парный Тест Вилкоксона-Коновалова)

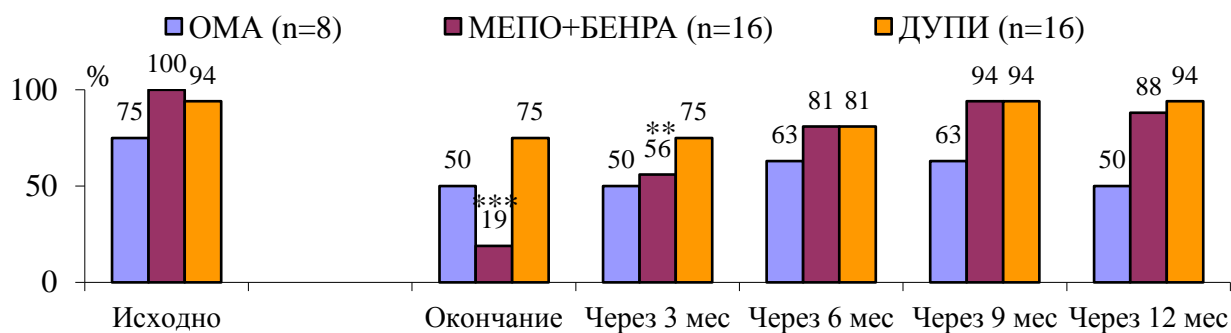
Рисунок 4.8 - Контроль ТБА и изменения маркеров Т2-воспаления после прекращения биологической терапии (n=40)

У 30 больных тяжелой астмой определение уровней маркеров, контроля и оценка частоты обострений продолжалось два года после прекращения ГИБТ. Полученные результаты графически представлены на Рисунке 4.8.

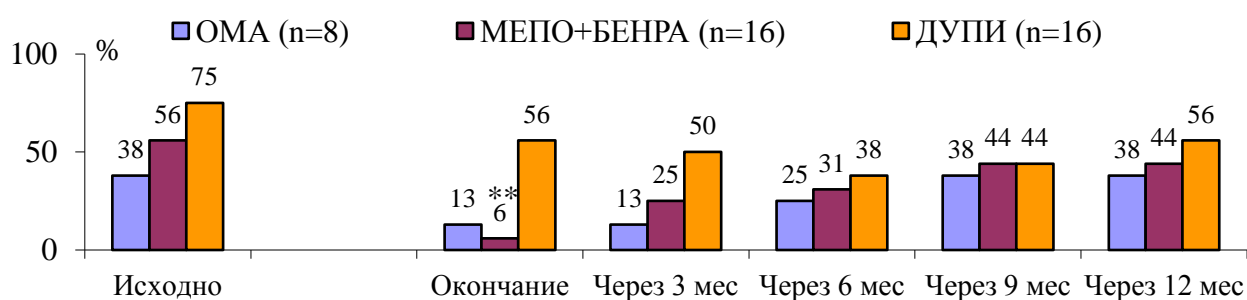
В течение от 1 года до 8 лет (средний срок 2,1 года) больные тяжелой астмой дополнительно к стандартной терапии высокими дозами ИГКС/ДДБА±тиотропий±монтелукаст±СГКС получали лечение препаратами против IgE (омализумаб, 8 чел.), против ИЛ-5/рецепторов ИЛ-5: (меполизумаб /бенрализумаб, 16 чел.), а также против ИЛ-4/ИЛ-13 (дупилумаб, 16 чел.). Уровень ЭОЗ и FeNO определялся перед началом использования биологической терапии, в конце и после ее прекращения лечения каждые 3 месяца на протяжении одного года или двух лет. Оценивались доли пациентов, имевших $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл, $\text{ЭОЗ} \geq 300$ кл/мкл и $\text{ЭОЗ} \geq 400$ кл/мкл, а также $\text{FeNO} \geq 20$ ppb и $\text{FeNO} \geq 50$ ppb.

Было получено, что ходе лечения суммарно всеми препаратами МАТ доля больных ТБА с $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл уменьшилась с 93% до 48% ($p < 0,001$), с $\text{ЭОЗ} \geq 300$ кл/мкл – с 68% до 28% ($p < 0,001$) и доля с $\text{ЭОЗ} \geq 400$ кл/мкл снизилась с 35% до 20% ($p > 0,05$) (Рисунок 4.8). Через год после прекращения терапии доля больных с $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл практически восстановилась до первоначального исходного уровня (83%, $p > 0,05$), несколько медленнее было нарастание $\text{ЭОЗ} \geq 300$ кл/мкл (48%, $p > 0,05$) и $\text{ЭОЗ} \geq 400$ кл/мкл (28%, $p > 0,05$). Повышение доли $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл до исходных значений в течение года после прекращения лечения произошло в подавляющем большинстве случаев у пациентов с ТБА, получавших дупилумаб (94% исходно, 75% в конце лечения и 88% через год без лечения) и препараты против ИЛ-5/рецепторов ИЛ-5 (100% в начале, 19% при завершении терапии и 88% через 12 месяцев). При использовании омализумаба исходно часть больных с $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл составила 75%, при завершении терапии 50%, через год наблюдения – 63% (Рисунок 4.9).

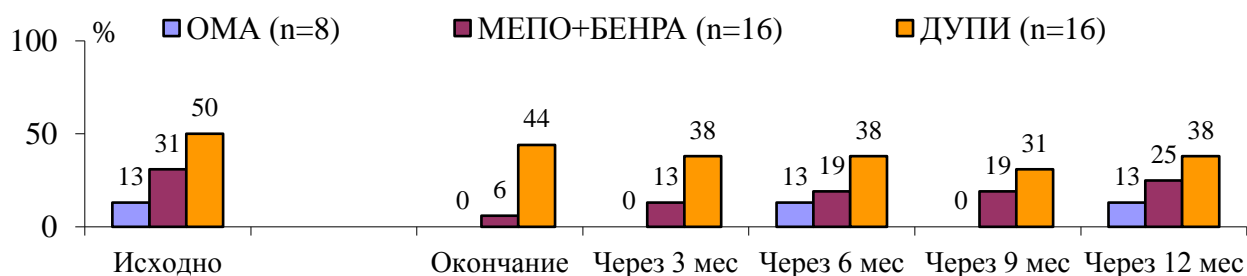
Соответственно, у подавляющего большинства больных ТБА через год после прекращения ГИБТ уровни ЭОЗ восстанавливались до исходных значений более 150 кл/мкл.



А. Доли больных ТБА с ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл при использовании отдельных МАТ, %



Б. Доли больных ТБА с ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл при использовании отдельных МАТ, %



В. Доли больных ТБА с ЭОЗ ≥ 400 кл/мкл при использовании отдельных МАТ, %

OMA – омализумаб; МЕПО – меполизумаб; БЕНРА – бенрализумаб; ДУПИ – дупилумаб.

*- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем

Рисунок 4.9 – Динамика долей повышенных ЭОЗ у пациентов с ТБА (n=40) исходно и в конце лечения МАТ, а также в течение года после прекращения лечения препаратами МАТ, %

Доля больных с неконтролируемой ТБА за время лечения препаратами ГИБТ снизилась с 92% до 54% ($p < 0,001$). После прекращения биологической терапии контроль симптомов начинал постепенно ухудшаться и часть больных с $ACQ-5 \geq 1,5$

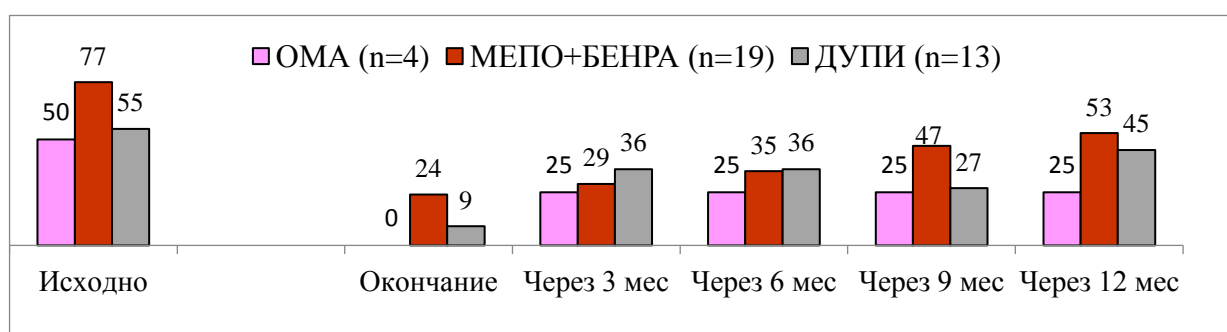
баллов составляла 62% ($p > 0,05$) через 3 месяца, 70% ($p > 0,05$) через 6 месяцев и 81% ($p < 0,05$) через 12 месяцев. При рассмотрении отдельных препаратов МАТ исходно доля больных с неконтролируемой астмой достигала 100% у получавших омализумаб и дупилумаб, 80% - среди пациентов леченых меполизумабом и бенрализумабом. При окончании биологической терапии отсутствие контроля сохранялось у 80% больных, получавших омализумаб ($p > 0,05$), у 38% применявших меполизумаб и бенрализумаб пациентов ($p < 0,05$) и у 63% больных, леченых дупилумабом ($p < 0,05$). Через год после прекращения лечения доля больных с неконтролируемой астмой возросла до 75% у получавших ранее препараты против ИЛ-5/рецепторов ИЛ-5 ($p < 0,05$), до 81% у применявших ГИБТ против ИЛ-4/ИЛ-13 ($p > 0,05$) и составила 80% ($p > 0,05$) у получавших омализумаб.

4.6.2. Стабильность уровня оксида азота выдыхаемого воздуха

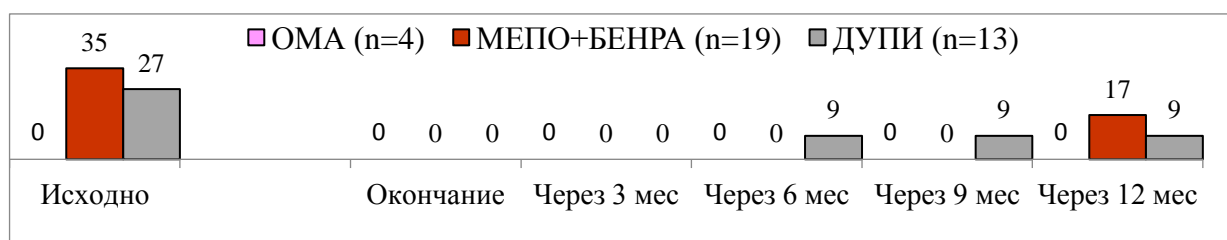
Выявлено, что в ходе лечения суммарно всеми препаратами МАТ доля больных ТБА с $FeNO \geq 20$ ppb уменьшилась с 66% до 16% ($p < 0,001$), с $FeNO \geq 50$ ppb – с 28% до 0% ($p < 0,01$). Через 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев и через год после прекращения терапии доля больных с $FeNO \geq 20$ ppb повысилась до 31% ($p > 0,05$), 34% ($p > 0,05$), 38% ($p < 0,05$) и 47% ($p < 0,01$), соответственно. В этих же временных точках медленнее происходило нарастание $FeNO$ до ≥ 50 ppb (0% ($p > 0,05$), 3% ($p > 0,05$), 3% ($p > 0,05$) и через 12 месяцев - 13%, $p < 0,05$) (Рисунок 4.10). Наибольшая доля пациентов с $FeNO \geq 20$ ppb (77%) перед началом биологической терапии была у пациентов, получавших препараты против ИЛ-5/рецепторов ИЛ-5 (Меполизумаб /Бенрализумаб), в конце лечения у 24% сохранялся уровень $FeNO \geq 20$ ppb ($p < 0,01$) и через год после прекращения терапии его частота возросла до 53% ($p > 0,05$). Среди больных, леченых омализумабом, исходно часть больных с $FeNO \geq 20$ ppb составила 50%, в конце курса терапии - 0%, через год – 25%. Для

получавших дупилумаб в начале лечения доля пациентов с $\text{FeNO} \geq 20$ ppb была равна 55%, в конце лечения – 9% ($p < 0,05$) и через 12 месяцев – 45% ($p < 0,05$).

Соответственно, у значительной части больных ТБА через год после прекращения ГИБТ против основных цитокинов Т2-воспаления уровни FeNO восстанавливаются до исходных значений ≥ 20 ppb, что свидетельствует об активации Т2-воспаления дыхательных путей и сопровождается ухудшением контроля симптомов.



А. Доли больных ТБА с $\text{FeNO} \geq 20$ ppb при использовании отдельных препаратов МАТ, %

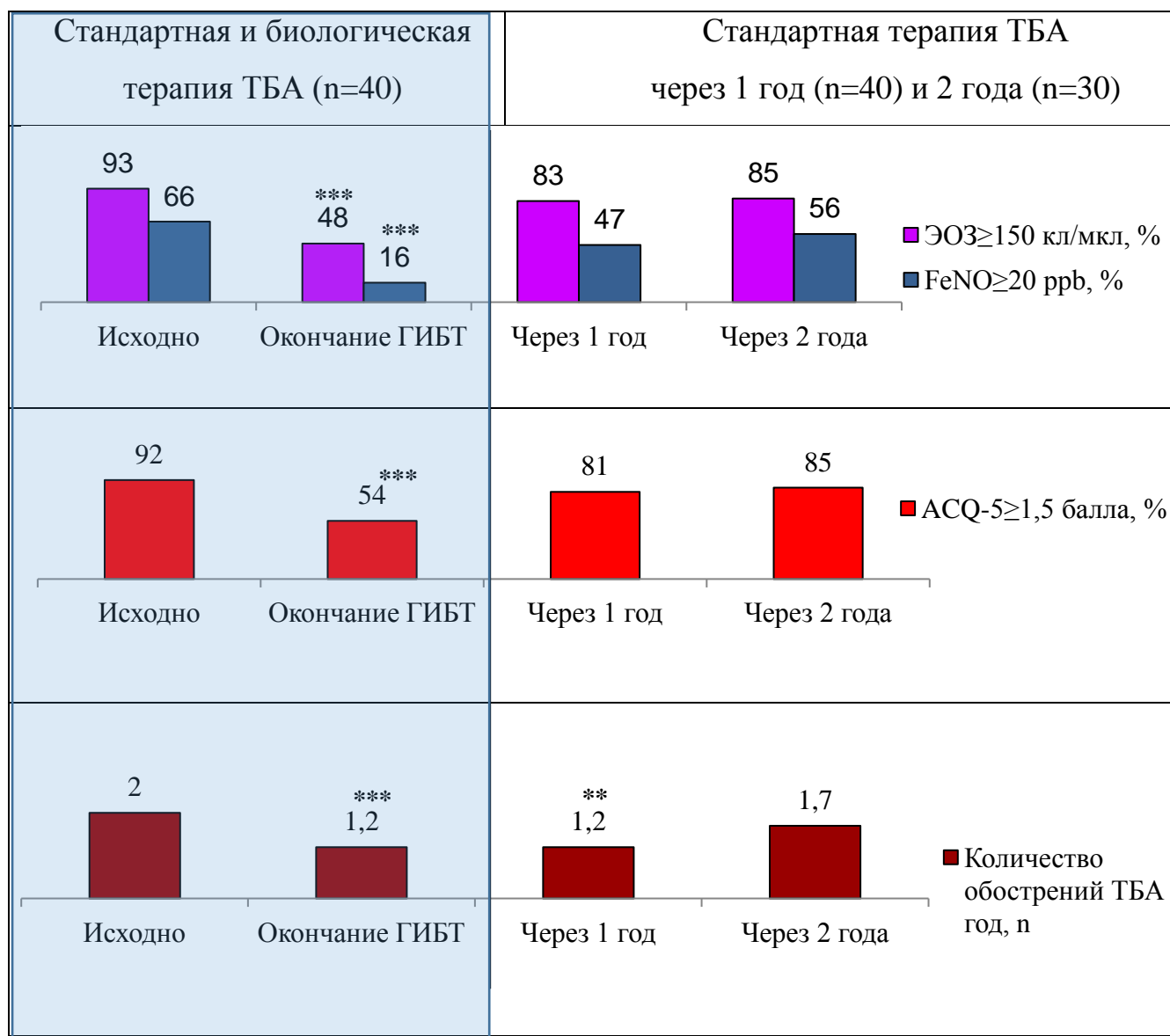


Б. Доли больных ТБА с $\text{FeNO} \geq 50$ ppb при использовании отдельных препаратов МАТ, %

ОМА – омализумаб; МЕПО – меполизумаб; БЕНРА – бенрализумаб; ДУПИ – дупилумаб. * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно исходного уровня

Рисунок 4.10 – Динамика долей повышенного FeNO у пациентов с ТБА ($n=36$) исходно и в конце лечения МАТ, а также в течение года после прекращения лечения МАТ, %

На Рисунке 4.11 представлены изменения маркеров T2-воспаления, контроля и частоты обострений ТБА на фоне и через один (n=40) и два года (n=30) после прекращения биологической терапии. Было показано, что через 12 месяцев доли повышенных маркеров T2-воспаления и неконтролируемой астмы уже не отличаются от уровня до начала биологической терапии, а через 2 года вновь повышается и частота обострений ТБА.



Данные представлены в виде среднего значения. *- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ относительно исходного значения (парный Тест Вилкоксона-Коновалова)

Рисунок 4.11 - Изменения маркеров T2-воспаления, контроля и частоты обострений ТБА на фоне и после прекращения биологической терапии

Таким образом, при изучении маркеров Т2-воспаления у больных ТБА было выявлено, что:

1. У подавляющего числа ранее не получавших биологическую терапию пациентов (94%) имелись один или более критериев Т2-воспаления, без значимых различий при ГЗТБА и ГНЗТБА.

2. При стандартной терапии ТБА уровень ЭОЗ (но не доля ЭОЗ \geq 150 кл/мкл) понизились через 3 месяца, а FeNO - через 9 месяцев, при использовании дополнительно ГИБТ снижение обоих маркеров и долей пациентов с их повышенными значениями произошло уже через 3 месяца и было значительно более выраженным, чем на фоне стандартной терапии.

3. Уровень FeNO более 20 ppb чаще выявлялся у никогда не куривших пациентов с ТБА по сравнению с бросившими курить (68% и 38%, $p < 0,05$) или активно курящими (68% и 20%, $p < 0,01$). Частота ЭОЗ \geq 150 кл/мкл и значений общего IgE \geq 100 МЕ/мл не различались у пациентов с ТБА без анамнеза курения и при наличии такового. У пациентов ТБА с сопутствующей ХОБЛ и без нее число ЭОЗ не различалось и составило 307 против 415 кл/мкл ($p > 0,05$), тогда как уровень FeNO был значимо ниже (20 против 37 ppb, $p < 0,05$). Хотя бы один из повышенных маркеров Т2-воспаления присутствовал у 90% больных с сочетанием ТБА и ХОБЛ.

4. При одновременном наличии тяжелой астмы и полипов в полости носа частота атопической астмы не отличалась (67% и 60%, $p > 0,05$), а встречаемость гормонозависимой астмы (38% и 17%, $p < 0,001$) была существенно выше по сравнению с больными без назальных полипов. Абсолютные значения ЭОЗ и FeNO, а также доли пациентов с повышением данных маркеров были больше при наличии назального полипоза у больных тяжелой астмой.

5. При ретроспективной оценке за 5-летний период вариабельность ЭОЗ \geq 150 кл/мкл составила 39%, стабильность ЭОЗ менее 150 кл/мкл – 26%. Вариабельность FeNO \geq 20 ppb отмечена в 52% случаев, стабильность уровня FeNO менее 20 ppb отмечена у 55% больных.

6. В ходе 5-летнего лечения и наблюдения доля пациентов с ТБА, имеющих повышенные маркеры Т2-воспаления (как минимум один) менялась незначительно в группе пациентов, получавших стандартную терапию и их выраженное снижение было отмечено в группе пациентов со стандартной и биологической терапией.

7. У значительной части больных ТБА через год после прекращения генно-инженерной биологической терапии против основных цитокинов Т2-воспаления уровни ЭОЗ и FeNO восстанавливаются до исходных значений, что свидетельствует о возобновлении активности Т2-воспаления и сопровождается ухудшением контроля симптомов астмы, а через 2 года вновь отмечено увеличение частоты обострений ТБА.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ПОМОЩЬЮ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ И С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТОВ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

5.1. Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших и не получавших биологическую терапию

В настоящее время препараты ГИБТ, направленные против основных цитокинов Т2-воспаления, как правило, назначаются пациентам с Т2-эндотипом астмы на 5 ступени терапии по GINA. Основные характеристики пациентов, получающих и не получающих препараты МАТ, были оценены у 291 амбулаторного пациента (32% мужчин, возраст 18-90 лет, в среднем 55 лет) с неконтролируемой (средний АСQ-5 -2,54 балла) ТБА, у которых использовались высокие дозы ИГКС/ДДБА± тиотропия бромид, монтелукаст. Часть больных (n=53) получала МАТ против IgE (омализумаб), ИЛ-5/рецептора ИЛ-5 (меполизумаб, бенрализумаб), а также против ИЛ-4/13 (дупилумаб), у 238 пациентов применялась только стандартная терапия.

Больные с ТБА, у которых использовалась биологическая терапия, были моложе (средний возраст 50 лет против 56 лет, $p < 0,001$), чаще имели гормонозависимую астму (32% против 14%, $p < 0,01$) и были сенсibilизированы к аллергенам животных (57% против 39%, $p < 0,05$). У этих пациентов чаще имелся сопутствующий хронический риносинусит (34% против 16%, $p < 0,01$) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (34% против 19%, $p < 0,05$), они получали более высокие дозы ИГКС (1453 против 1253 мкг БДП, $p < 0,01$), имели лучший комплайнс (91% против 75%, $p < 0,05$) и более высокие значения ОФВ₁ (57% против 52% должного, $p < 0,05$) относительно применявших стандартную терапию. Длительность астмы (21 год против 17 лет, $p > 0,05$), частота атопии (77% против 73%, $p > 0,05$) и аспириновой астмы (17% против 15%, $p > 0,05$), наличие анамнеза

курения когда-либо (49% против 51%, $p>0,05$) и сопутствующей ХОБЛ (26% против 27%, $p>0,05$), контроль астмы (АСQ-5 2,44 балла против 2,58 баллов, $p>0,05$) и качество жизни больных (общий балл вопросника SGRQ 49 тив 52 баллов, $p>0,05$), а также частота обострений ТБА в течение предшествующего года (2,1 против 1,9, $p>0,05$), - не различались у пациентов получавших и не получавших препараты МАТ. По меньшей мере один из маркеров Т2-воспаления был повышен у 94% больных с биологической терапией и у 89% ($p>0,05$) пациентов, получавших только стандартную терапию. Частота выявления ЭОЗ \geq 150 кл/мкл (64% и 69%, $p>0,05$), FeNO \geq 20 ppb (45% и 50%, $p>0,05$) и аллергии к ингаляционным аллергенам (77% и 73%, $p>0,05$), - были сопоставимы у пациентов, получавших и не получавших препараты МАТ против основных цитокинов Т2-воспаления.

5.2. Частота обострений и функция легких у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой при лечении препаратами моноклональных антител в течение одного года

Для оценки частоты обострений и показателей функции легких у больных ТБА в ходе лечения препаратами МАТ в условиях рутинной клинической практики в течение 1 года были обследованы сорок три амбулаторных пациента (женщин 65%) с ТБА (получающие 5 ступень терапии по GINA 2020) в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст составил 48 лет). Пациенты получали лечение препаратами против IgE (Омализумаб, 11 человек), против ИЛ-5/рецепторов ИЛ-5: (Меполизумаб, 14 человек/ Бенрализумаб, 19 человек), а также против ИЛ-4/ ИЛ-13 (Дупилумаб, 18 человек). Часть больных (15 человек) получила более одного годовичного курса ГИБТ. В результате в течение года лечения ГИБТ частота ежегодных обострений у пациентов с ТБА уменьшилась в 2 раза ($2,10\pm 0,25$ обострения исходно и $1,10\pm 0,22$ через 12 мес, $p < 0,0011$), несмотря на снижение дозы поддерживающей терапии СГКС и ИГКС. Доля больных, не имевших обострений ТБА в течение года, повысилась с 8% до 40% ($p < 0,001$). Величина

предбронходилатационного ОФВ₁ в начале составляла 56% от должного (1,70±0,10 л), через год лечения ГИБТ ОФВ₁ повысился, в среднем, на 110 мл (при терапии омализумабом - на 90 мл, меполизумабом – на 160 мл, бенрализумабом – на 140 мл и дупилумабом – на 130 мл; различия между препаратами незначимы). При лечении препаратами МАТ у 42% пациентов с ГЗТБА удалось полностью отменить СГКС, у 29% больных доза была снижена, у 29% пациентов суточную дозу СГКС уменьшить не удалось. Доля пациентов с гормонозависимой астмой после 1 года лечения МАТ снизилась с 38% до 22% (p <0,05).

5.3. Результаты лечения больных тяжелой бронхиальной астмой в течение 5 лет (проспективное наблюдение)

С целью оценки эффективности и безопасности биологических препаратов у пациентов с ТБА в течение 5 лет наблюдения в проспективное одноцентровое исследование, выполненное с января 2017 по июнь 2022 г, включены 129 пациентов с ТБА, которые были разбиты на 2 группы (Таблица 5.1). Первая группа (85 человек) получала высокие дозы ИГКС/ДДБА±ДДХЛ±монтелукаст, часть пациентов также регулярно использовала СГКС. Вторая группа (44 человека) применяла аналогичную стандартную терапию, а также препараты ГИБТ: омализумаб - 9 человек, меполизумаб – 8 человек, бенрализумаб – 11 человек и дупилумаб – 16 человек. У тринадцати пациентов длительность лечения препаратами МАТ против основных цитокинов Т2-воспаления составила от одного года до двух лет, у 31 больного - от 2 до 5 лет. Характеристика обследованных пациентов дана в Таблице 5.1. Более 2/3 включенных больных были женского пола. Число обострений ТБА за предшествующий год составило 2 (медиана). Аллергический фенотип болезни был подтвержден у 64% пациентов с тяжелой астмой, при этом наиболее частым ингаляционным аллергеном являлись клещи домашней пыли (67%). У большинства пациентов выявлялся сопутствующий АР (70%) и хронический риносинусит с полипами/ без полипов (54%). Исходно у

пациентов с ТБА выявлен низкий ОФВ₁ (медиана 52% должного), у двух третей больных (67%) имелась положительная проба с бронхолитиком [34].

Таблица 5.1 - Характеристика пациентов с ТБА, включенных в проспективное 5-летнее наблюдение

Показатель	Группа 1 (n=85) (1)	Группа 2 (n=44) (2)	p ₁₋₂
Пол мужской, n (%)	24 (28)	14 (32)	0,742
Возраст, годы	59 (52-65)	51 (44-60)	0,006
Индекс массы тела, кг/м ²	28,1 (24,8-31,9)	26,8 (22,8-31,6)	0,251
Длительность астмы, годы	10 (4-20)	14 (10-23)	0,040
Фенотипы БА:			
- Атопическая, n (%)	56 (66)	27 (61)	0,676
- Аспириновая, n (%)	20 (24)	9 (21)	0,776
- Гормонозависимая, n (%)	12 (14)	15 (34)	0,008
- С ранним началом (до 12 лет), n (%)	10 (12)	12 (27)	0,032
- С поздним началом (≥ 12 лет), n (%)	75 (88)	32 (73)	0,032
- С ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n (%)	34 (40)	14 (32)	0,373
- С фиксированной обструкцией, n (%)	68 (80)	34 (77)	0,803
- Сочетание с ХОБЛ, n (%)	26 (31)	10 (23)	0,468
Число обострений астмы в течение предшествующего года, n	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (2,0-3,0)	<0,001
Пациенты с обострениями БА в течение предшествующего года, n (%)	81 (95)	44 (100)	0,144
Число госпитализаций по поводу обострений БА в течение жизни, n (%)	3,0 (1,0-6,0)	5,0 (2,0-10,0)	0,006
Пациенты, госпитализированные в ОРИТ по поводу обострений БА в течение жизни, n (%)	26 (31) От 1 до 3 ОРИТ	9 (20) От 1 до 7 ОРИТ	0,836
Пациенты, интубированные по поводу обострений БА в течение жизни, n (%)	5 (6) От 1 до 2 интубаций	4 (9) От 1 до 5 интубаций	0,776
Стойкая утрата трудоспособности, n (%)	49 (58)	24 (55)	0,894
Курение в настоящее время, n (%)	21 (25)	7 (16)	0,502
Курение ранее, n (%)	21 (25)	13 (30)	0,276
Индекс курящего человека, пачко-лет	30 (14-45)	21 (10-30)	0,182
Пассивное курение, n (%)	27 (32)	13 (30)	0,728
Вредные условия на производстве, n (%)	28 (33)	8 (18)	0,180
Наличие животных дома, n (%)	37 (44)	16 (36)	0,553
Наличие плесневых грибов дома или на работе, n (%)	2 (2)	4 (9)	0,513
Наследственность, отягощенная по атопии, n (%)	48 (56)	27 (61)	0,686
Сенсибилизация к клещам домашней пыли, n (%)	54 (64)	33 (75)	0,232
Сенсибилизация к аллергенам животных (кошки, собаки и др.), n (%)	30 (35)	28 (64)	0,007

Продолжение Таблицы 5.1

Показатель	Группа 1 (n=85) (1)	Группа 2 (n=44) (2)	p ₁₋₂
Пыльцевая сенсibilизация, n (%)	26 (31)	17 (39)	0,515
Сенсibilизация к плесневым грибам, n (%)	5 (6)	3 (7)	0,842
Полисенсibilизация (сенсibilизация к ≥ 3 неродственным аллергенам), n (%)	26 (31)	23 (52)	0,020
Патология дыхательной системы, n (%)	71 (84)	40 (91)	0,496
- Аллергический ринит, n (%)	61 (72)	33 (75)	0,803
- Хронический риносинусит без полипоза, n (%)	19 (22)	18 (41)	0,023
- Хронический риносинусит с полипозом, n (%)	22 (26)	10 (23)	0,772
- Перенесенные ранее операции в носовой полости, n (%)	26 (31)	10 (23)	0,468
- ХОБЛ, n (%)	15 (18)	11 (25)	0,496
- Перенесенные ранее пневмонии, n (%)	46 (54)	29 (68)	0,274
- Перенесенный туберкулез легких, n (%)	10 (12)	5 (11)	0,970
Кардиоваскулярные болезни, n (%)	64 (75)	25 (57)	0,036
Патология системы крови, n (%)	8 (9)	6 (14)	0,732
Патология желудочно-кишечного тракта, n (%) в том числе:	48 (56)	27 (61)	0,630
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	21 (25)	17 (39)	0,274
Заболевания эндокринной системы, кроме ожирения, n (%)	43 (51)	23 (52)	0,836
Патология костно-мышечной системы, n (%)	27 (32)	17 (39)	0,548
Патология мочевыделительной системы, n (%)	24 (28)	11 (25)	0,822
Патология репродуктивной системы, n (%)	7 (8)	8 (18)	0,257
Доброкачественные новообразования, n (%)	5 (6)	2 (5)	0,904
Болезни глаз, n (%)	17 (20)	5 (11)	0,418
Болезни нервной системы, n (%)	33 (39)	7 (16)	0,008
КДБА, ингаляций в сутки	6,0 (3,0-8,0)	4,0 (3,0-8,0)	0,240
ИГКС, n (%)	85 (100)	44 (100)	0,999
ИГКС, суточная доза, мкг*	1159±101	1466±42	0,020
ИГКС/ДДБА, n (%)	75 (88)	43 (98)	0,433
ИГКС/ДДБА/ АХДД, n (%)	40 (47)	22 (50)	0,961
АЛТН, n (%)	12 (14)	14 (32)	0,016
СГКС, суточная доза, мг*	13±2	15±3	0,016
Приверженность лечению, n (%)	65 (77)	38 (86)	0,301

Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1-Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль, качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (проценты). Т-тест использовался для определения статистических различий средних при сравнениях в двух группах. Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона.

*Дозы ИГКС рассчитывались в мкг в пересчете на беклометазона дипропионат (БДП) [201], СГКС – в мг в пересчете на преднизолон и представлены в виде $M \pm m$

У всех обследованных пациентов применялась поддерживающая терапия высокими дозами ИГКС и примерно пятая часть из них (21%) регулярно использовали пероральные СГКС. При лечении больных второй группы суточные дозы ИГКС были выше (среднее 1466 ± 42 мкг и 1159 ± 101 мкг по БДП, $p < 0,05$) и чаще применялись антилейкотриеновые препараты (32% и 14%, $p < 0,05$). Значимых различий по суточным дозам СГКС и длительности их применения в двух группах выявлено не было. Более чем у половины пациентов (57%) имелась стойкая утрата трудоспособности. У подавляющего числа (94%) больных ТБА исходно имелись один или более критериев Т2-воспаления: в группе 1 у 91%, в группе 2 - у 100%. Наиболее частым повышенным маркером были ЭОЗ крови ≥ 150 кл/мкл (70% и 87%, $p < 0,05$). Во 2 группе чаще встречалась сенсibilизация к аллергенам животных (64% и 35%, $p < 0,05$) и сенсibilизация к 3 и более неродственным аллергенам (52% и 31%, $p < 0,05$). У пациентов 2 группы чаще отмечалось наличие хронического риносинусита без полипоза (41% и 22%, $p < 0,05$), но реже отмечены сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (57% и 75%, $p < 0,05$) и нервной системы (16% и 39%, $p < 0,01$), чем у пациентов 1 группы. Для оценки ответа на лечение у больных ТБА ежегодно определялось достижение КЗР по сравнению с исходными значениями: снижение числа тяжелых обострений ТБА на $\geq 50\%$; снижение дозы СГКС на $\geq 50\%$ (для пациентов с ГЗТБА); улучшение контроля астмы на $\geq 0,5$ балла по тесту ACQ-5; КЖ на ≥ 4 балла вопросника SGRQ; возникновение или отсутствие НЯ, прирост показателей функции легких (ОФВ₁ на 200 мл и более) [178].

В течение 5 лет количество ежегодных обострений ТБА уменьшилось в обеих группах: в группе 1 среднее число обострений снизилось с 1,8 до 1,1 ($p < 0,001$), в группе 2 – с 2,7 до 0,8 ($p < 0,001$). Через 5 лет доля больных без обострений составила 22% в первой группе и 41% - во второй ($p < 0,05$) [34]. Частота обострений, а также показателей контроля астмы и КЖ в динамике представлены в Таблице 5.2. Количество обострений в течение 5 лет ТБА на фоне лечения различными препаратами биологической терапии отражено на Рисунке 5.1.

Таблица 5.2 – Динамика числа ежегодных обострений, показателей контроля и качества жизни у больных ТБА в течение 5 лет проспективного наблюдения

Показатель	Группа 1 (n=85) (1)	Группа 2 (n=44) (2)	p ₁₋₂
Обострения за год, n			
исходно	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (2,0-3,0)	<0,001
1 год	1,0 (1,0-2,0) *	1,0 (1,0-1,5) ***	0,131
2 года	1,0 (1,0-2,0) **	1,0 (0,0-2,0) ***	0,429
3 года	1,0 (0,0-2,0) ***	1,0 (0,0-1,0) ***	0,171
4 года	1,0 (1,0-2,0) **	1,0 (0,0-1,0) ***	0,035
5 лет	1,0 (1,0-2,0) ***	1,0 (0,0-1,0) ***	0,036
АСQ-5, средний балл			
исходно	2,59 (1,82-3,00)	3,00 (2,33-3,60)	0,008
1 год	2,14 (1,40-2,93) **	1,45 (1,00-2,50) ***	0,127
2 года	2,00 (1,25-2,86) **	1,70 (0,83-2,33) ***	0,119
3 года	2,00 (1,35-2,83) **	1,40 (0,80-2,60) ***	0,119
4 года	2,00 (1,20-2,83) ***	2,00 (0,80-2,40) ***	0,412
5 лет	2,00 (1,10-2,80) ***	1,45 (0,80-2,14) ***	0,044
АСQ-5≥1,5 баллов (неконтролируемая астма), n (%)			
исходно	72 (85)	43 (98)	0,026
1 год	57 (67) **	22 (50) ***	0,061
2 года	57 (67) **	24 (55) ***	0,181
3 года	60 (71) *	21 (48) ***	0,019
4 года	56 (66) **	27 (61) ***	0,572
5 лет	57 (67) **	23 (52) ***	0,096
Общий балл SGRQ (качество жизни)			
исходно	49 (35-59)	53 (40-67)	0,109
1 год	45 (31-56)	42 (25-57) ***	0,430
2 года	44 (31-55) *	39 (21-56) ***	0,291
3 года	43 (32-53)	42 (22-56) ***	0,854
4 года	43 (32-54)	41 (26-59) ***	0,640
5 лет	44 (33-57)	37 (24-50) ***	0,073

Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1-Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль, качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (проценты). Т-тест использовался для определения статистических различий средних при сравнениях в двух группах. Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона.

* - p < 0,05 относительно исходного, ** - p < 0,01 относительно исходного, *** - p < 0,001 относительно исходного согласно тесту Вилкоксона-Коновалова для зависимых выборок

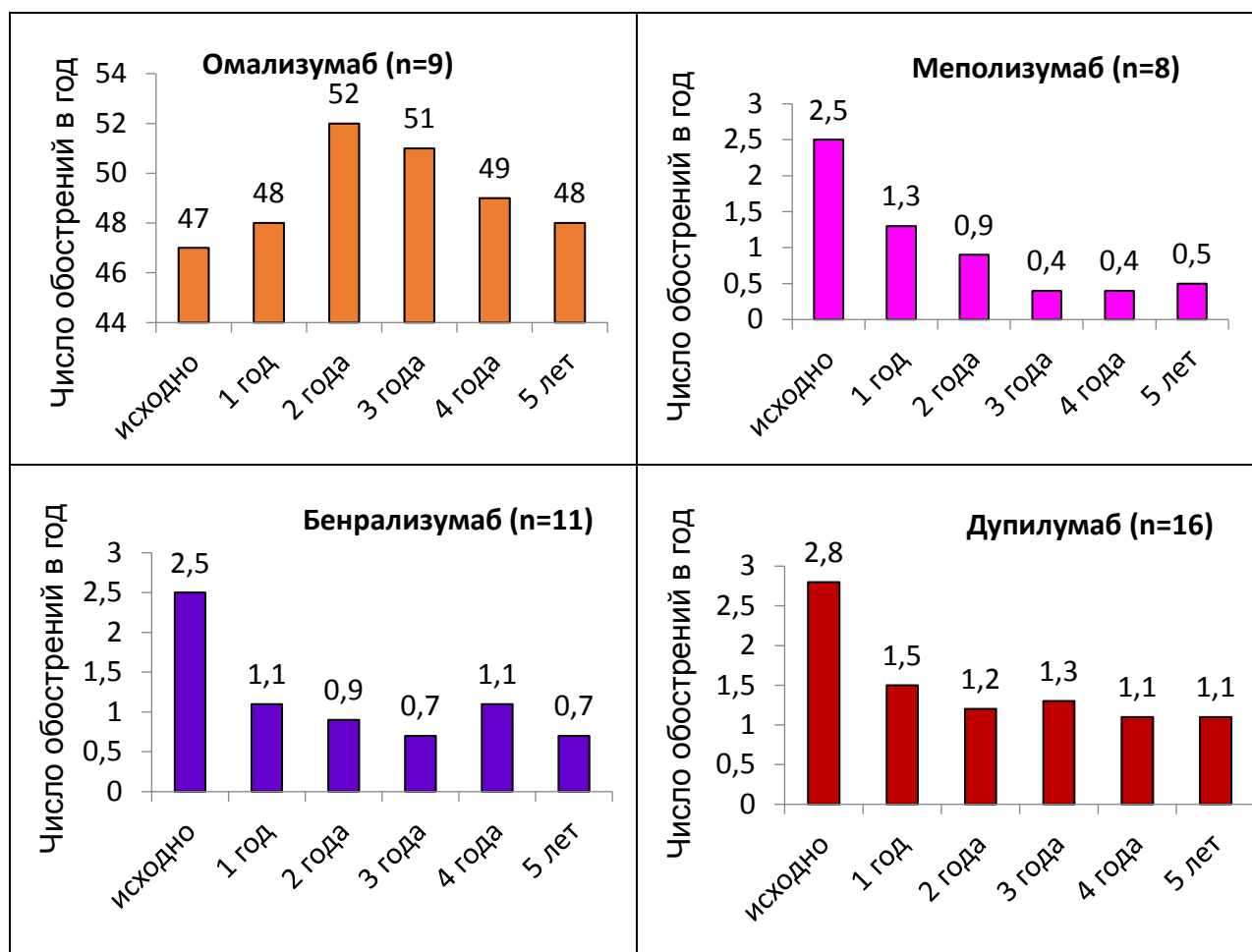


Рисунок 5.1 - Динамика числа ежегодных обострений ТБА на фоне лечения препаратами биологической терапии (n=44)

Контроль ТБА в ходе лечения улучшился в обеих группах (Таблица 5.2). Исходно показатель АСQ-5 был хуже во второй группе, чем в первой (среднее 3,0 и 2,43, $p < 0,01$), а через 5 лет – лучше во второй (среднее 1,62 и 1,97, $p < 0,05$). В конце наблюдения доля больных с контролируемой астмой (АСQ-5 < 1,5) составила 29% в группе 1 и 48% - в группе 2 ($p < 0,05$). Улучшение КЖ было отмечено во второй группе в течение первого года лечения (среднее 54 и 41 общий балл, $p < 0,001$) и сохранялось в последующем, но не было достигнуто в первой (Таблица 5.2) [34]. Динамика показателей контроля астмы и КЖ больных ТБА при лечении разными препаратами МАТ представлена на Рисунке 5.2 и Рисунке 5.3.

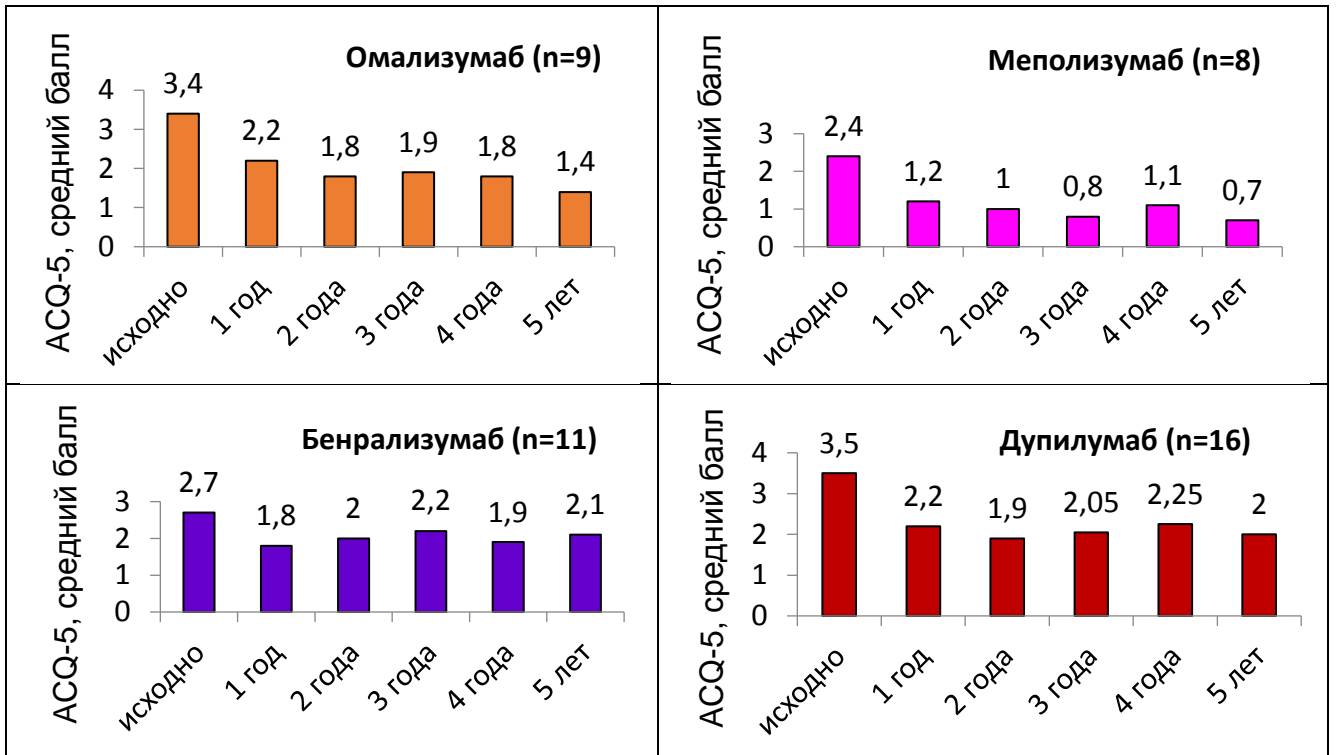


Рисунок 5.2 - Динамика контроля ТБА на фоне лечения препаратами биологической терапии (n=44)

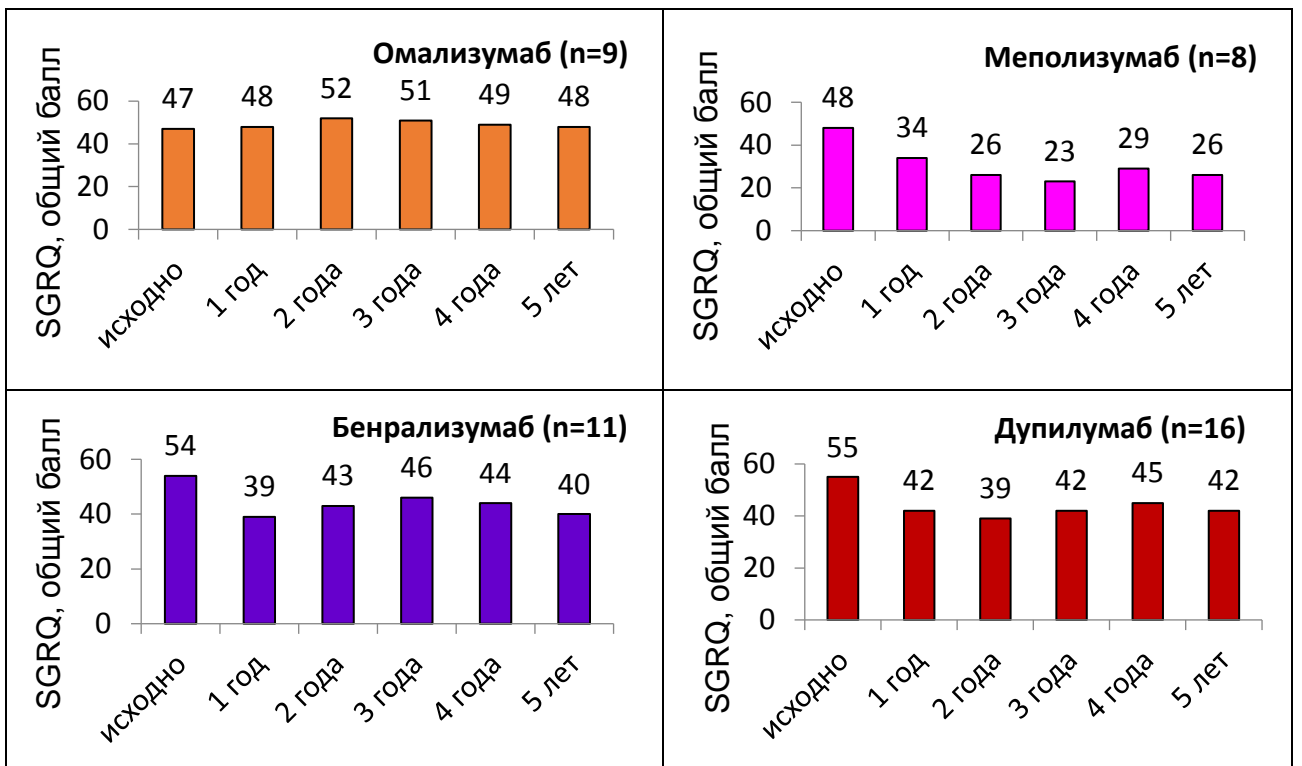


Рисунок 5.3 - Динамика показателей качества жизни больных ТБА (n=44) на фоне лечения препаратами биологической терапии

Абсолютные и относительные значения $ОФВ_1$ в течение 5 лет в обеих группах представлены в Таблице 5.3 и на Рисунке 3.2 (Глава 3).

Таблица 5.3 - Показатели спирометрии у пациентов с ТБА в течение 5 лет

Показатель	Группа 1 (n=85)	Группа 2 (n=44)	p ₁₋₂
ОФВ₁, л			
исходно	1,41 (1,20-1,84)	1,38 (1,10-1,99)	0,951
1 год	1,41 (1,18-1,98)	1,59 (1,24-2,18) **	0,125
2 года	1,40 (1,09-1,83)	1,78 (1,22-2,29) **	0,012
3 года	1,40 (1,11-1,73)	1,78 (1,25-2,13) ***	0,004
4 года	1,35 (1,08-1,71)	1,52 (1,19-2,09) *	0,065
5 лет	1,41 (1,10-1,77)	1,53 (1,25-2,35) **	0,026
ОФВ₁, % должного			
исходно	53 (43-63)	50 (41-60)	0,450
1 год	57 (41-70)	57 (43-75) **	0,439
2 года	52 (42-71)	61 (49-75) ***	0,038
3 года	54 (42-66)	62 (48-75) ***	0,065
4 года	52 (41-66)	57 (48-67) **	0,111
5 лет	54 (41-67)	62 (51-72) ***	0,067
Положительная проба с бронхолитиком, n (%)			
исходно	53 (62)	33 (75)	0,239
1 год	50 (59)	20 (45) **	0,190
2 года	46 (54)	17 (39) **	0,197
3 года	43 (51)	18 (40) **	0,287
4 года	44 (52)	19 (43) **	0,334
5 лет	39 (46) *	16 (36) **	0,406
ОФВ₁/ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком			
исходно	0,61 (0,51-0,69)	0,58 (0,51-0,69)	0,896
1 год	0,60 (0,52-0,68)	0,60 (0,50-0,71)	0,960
2 года	0,60 (0,51-0,69)	0,60 (0,49-0,71)	0,778
3 года	0,60 (0,51-0,68)	0,60 (0,50-0,70)	0,825
4 года	0,58 (0,49-0,67)	0,58 (0,50-0,66)	0,798
5 лет	0,58 (0,51-0,67)	0,60 (0,50-0,69)	0,553
ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,70 после пробы с бронхолитиком, n (%)			
исходно	68 (80)	34 (77)	0,803
1 год	69 (81)	33 (75)	0,536
2 года	67 (79)	33 (75)	0,688
3 года	69 (81)	33 (75)	0,536
4 года	71 (84)	35 (80)	0,684
5 лет	71 (84)	33 (75)	0,533

Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1-Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль, качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (проценты). Т-тест использовался для определения статистических различий средних при сравнениях в двух группах. Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона.

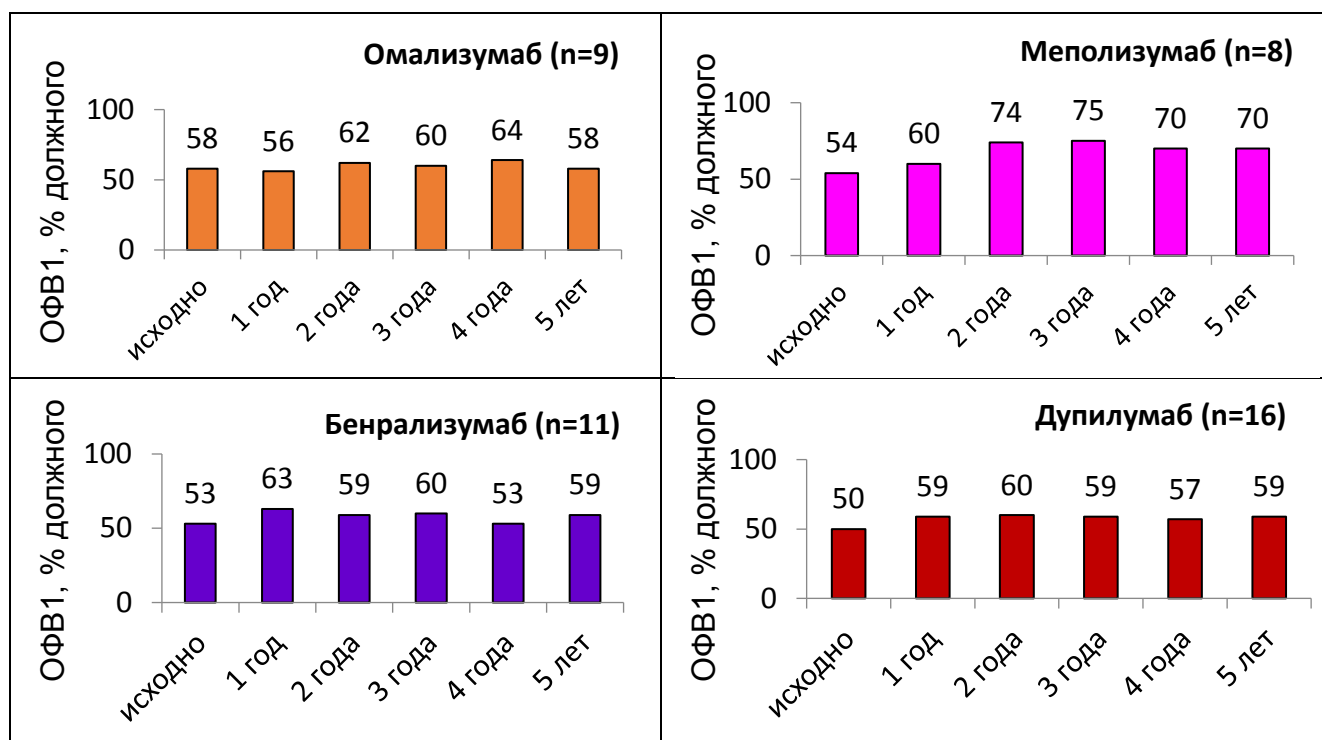
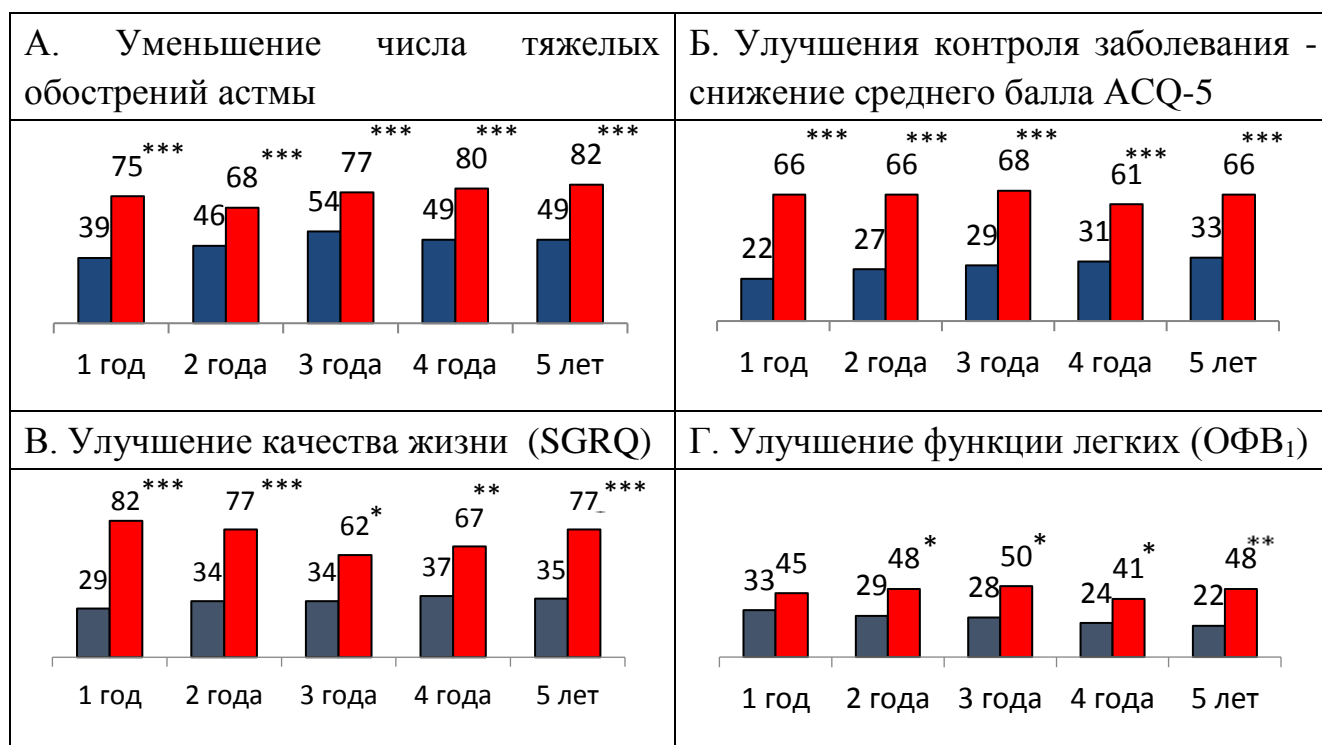


Рисунок 5.4 – Динамика относительного значения предбронходилатационного $ОФВ_1$ у пациентов с ТБА на фоне лечения препаратами биологической терапии

Частота ФО ДП была одинаковой на протяжении периода наблюдения и не различалась между группами (исходно 80% и 77%, $p > 0,05$, через 5 лет 84% и 75%, $p > 0,05$). Доля пациентов с положительной пробой с бронхолитиком уменьшалась в ходе лечения в обеих группах: в первой (62% исходно, 46% через 5 лет, $p < 0,05$), во второй – (75% исходно и 45% через 1 год ($p < 0,01$), 36% - через 5 лет ($p < 0,01$)) (Таблица 5.3) [34]. На Рисунке 5.5Г представлена доля больных ТБА, достигших КЗР по улучшению функции легких (прирост по $ОФВ_1 \geq 200$ мл).

Доля больных ТБА, достигших КЗР по числу обострений (Рисунок 5.5А), улучшению контроля астмы (Рисунок 5.5Б) и улучшению качества жизни (Рисунок 5.5В) была значительно выше среди получавших дополнительную ГИБТ уже через год и высокозначимые различия присутствовали в течение всего периода наблюдения (5 лет). Увеличение доли достигших КЗР по улучшению функции легких было достигнуто через 2 года и сохранялось в последующем.



*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$ между группами

■ Группа 1 (n=85) ■ Группа 2 (n=44)

Рисунок 5.5 - Доля больных ТБА, достигших КЗР по сравнению с исходным уровнем, %

В первой группе исходно было 12 человек с ГЗТБА, во второй – 15 человек (Рисунок 5.6). Через 5 лет КЗР (снижение суточной дозы СГКС на $\geq 50\%$) была достигнута у 58% больных 1 группы и у 80% пациентов 2 группы ($p < 0,05$) [34].

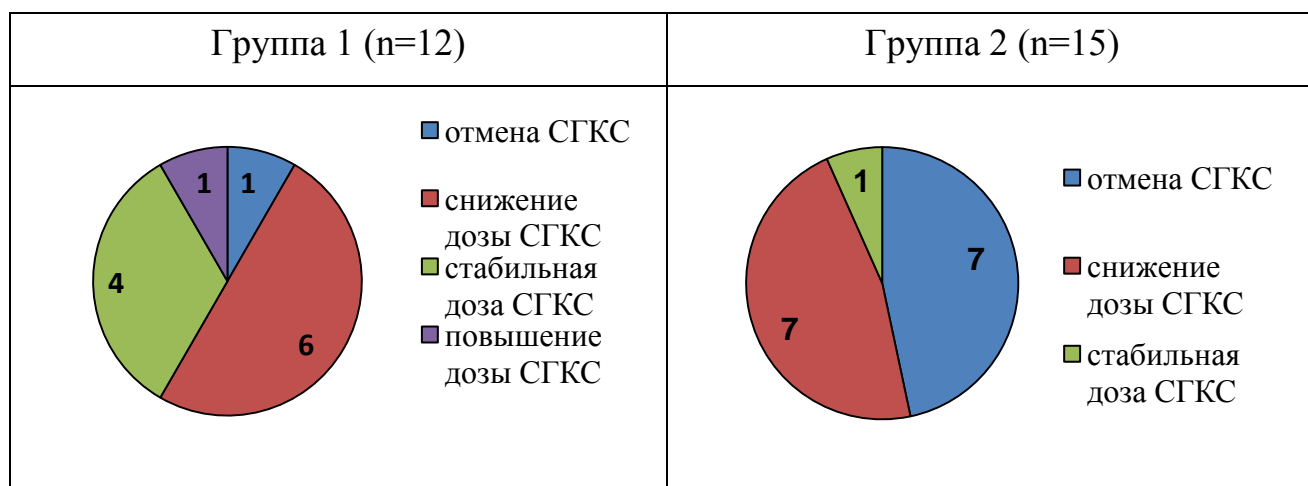


Рисунок 5.6 - Зависимость от постоянного приема СГКС у больных ГЗТБА через 5 лет, n

Динамика маркеров Т2-воспаления у пациентов с ТБА в ходе 5-летнего проспективного наблюдения описана в разделе 4.9.

Суммарная частота НЯ при лечении больных ТБА согласно вопросу 14С из анкеты SGRQ в первой группе составила 27% исходно и 31% через 5 лет ($p>0,05$), во второй – 46% исходно и 39% через 5 лет ($p>0,05$). Связанных с ГИБТ системных НЯ (в том числе анафилаксий) не было. Местные НЯ при использовании препаратов МАТ (отек, гиперемия, зуд в месте инъекции) отмечены у 14% пациентов [34].

Таблица 5.4 - Оценка лечения пациентами с ТБА и лечащими врачами по шкале общего клинического впечатления об изменениях (PGI-C и CGI-C)

Показатель	Тяжелая БА (n=129)	Группа 1 (n=85) (1)	Группа 2 (n=44) (2)	p ₁₋₂
Впечатление о проводимом лечении с точки зрения пациента (PGI-C)				
Через 1 год	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,780
Через 2 года	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,659
Через 5 лет	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,616
Впечатление о проводимом лечении с точки зрения лечащего врача (CGI-C)				
Через 1 год	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,420
Через 2 года	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,019
Через 5 лет	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,020

Впечатление о проводимом лечении с точки зрения пациента (PGI-C) и лечащего врача (CGI-C) оценивалось по шкале от 1 до 7, где 1 - очень выраженное улучшение, 7 - очень выраженное ухудшение. количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1-Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль.

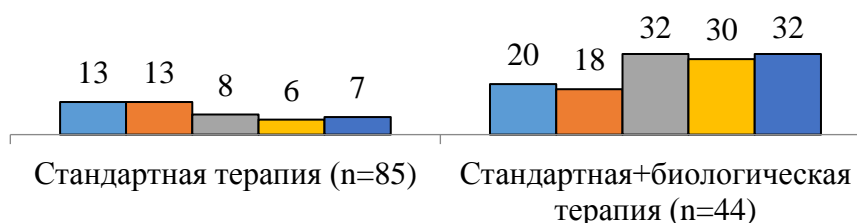
Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (проценты). Нормальность распределения признаков определялась по методу Колмогорова-Смирнова. При сравнительном анализе групп применялись непараметрические критерии Манна-Уитни (для количественных данных) и χ^2 -тест (для качественных данных).

* - $p<0,05$ относительно исходного, ** - $p<0,01$ относительно исходного, *** - $p<0,001$ относительно исходного согласно тесту Вилкоксона-Коновалова для зависимых выборок

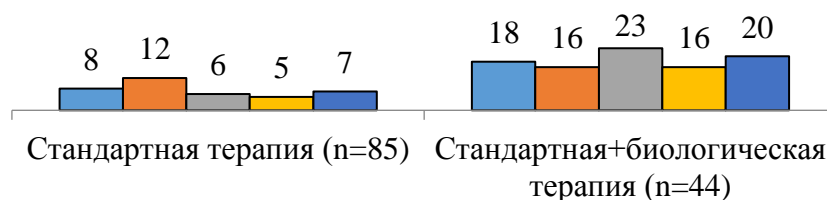
При оценке проводимого лечения (Таблица 5.4) по шкале общего клинического впечатления об изменениях, заполняемой отдельно больным и врачом (PGI-C и CGI-C, соответственно), в группе стандартной терапии мнение

пациентов к пятому году сместилось от медианы 2 («выраженное улучшение») к 3 («минимальное улучшение»), мнение врачей в течение периода лечения сохранялось на уровне 3 («минимальное улучшение»). В группе больных с использованием биологической терапии в течение 5 лет сохранялась медиана 2 («выраженное улучшение»), - по мнению самих пациентов и по мнению их лечащих врачей. Значимые различия между 1 и 2 группами выявлены через 2 года и 5 лет от начала лечения.

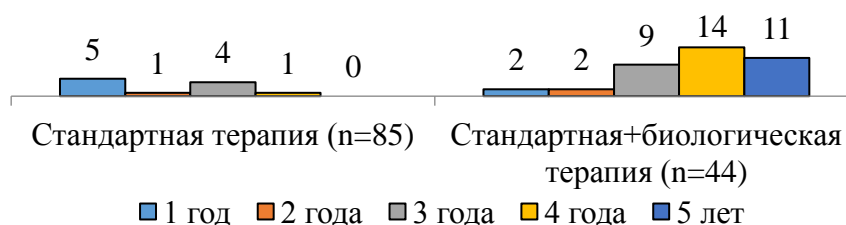
5.3.1. Возможность достижения клинической и полной ремиссии заболевания у больных тяжелой бронхиальной астмой



А. Доля пациентов с ТБА, достигших контроля заболевания, %



Б. Доля пациентов с ТБА, достигших клинической ремиссии заболевания, %



В. Доля пациентов с ТБА, достигших полной ремиссии заболевания, %

Рисунок 5.7 – Доля пациентов с ТБА, достигающих новых целей лечения (контроля, клинической и полной ремиссии заболевания) при разной терапии, %

В качестве цели лечения БА обсуждается концепция достижения клинической или полной ремиссии астмы. Получавшие разные варианты терапии в течение 5 лет проспективного наблюдения пациенты с ТБА анализировались согласно предлагаемым критериям на предмет достижения контроля (Рисунок 5.7А), клинической (Рисунок 5.7Б) и полной ремиссии астмы (Рисунок 5.7В). Доля достигающих этих целей среди больных ТБА была выше среди получающих ГИБТ и более выраженные отличия отмечались через 3 года лечения.

5.4. Эффективность лечения больных тяжелой бронхиальной астмой в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких препаратами моноклональных антител

В Таблице 5.5 представлены исходные характеристики пациентов и уровни маркеров Т2-воспаления у больных изолированной ТБА и ТБА в сочетании с ХОБЛ, в последующем получавших ГИБТ [33].

Таблица 5.5 - Характеристика пациентов с изолированной ТБА и ТБА в сочетании с ХОБЛ, получавших биологическую терапию в течение 12 месяцев

Признак	ТБА без ХОБЛ (n=52)	ТБА с ХОБЛ (n=18)	p
Пол, мужчины, %	35	72	0,007
Возраст, годы	51±2,0	57±2,4	0,380
ИМТ, кг/м ²	27,6±1,05	26,9±1,19	0,759
Длительность астмы, годы	22±1,9	18±2,8	0,576
Возраст дебюта БА, годы	30±2,6	40±4,6	0,054
Возраст, когда астма стала тяжелой, годы	42±2,5	52±3,1	0,136
Высшее образование, %	58	33	0,067
Атопия, %	67	44	0,085
Аспириновая астма, %	21	17	0,715
Гормонозависимая астма, %	31	33	0,875
Курение активное когда-либо, %	35	100	<0,001
ИКЧ, пачко-лет	15±3,8	38±4,8	<0,001
Курение пассивное, %	23	76	<0,001
Наличие профессиональных вредностей, %	12	53	0,007
Стойкая утрата трудоспособности, %	40	50	0,460
ОФВ ₁ , % должного	60±2,9	43±3,2	<0,001

Продолжение Таблицы 5.5

Признак	ТБА без ХОБЛ (n=52)	ТБА с ХОБЛ (n=18)	p
Маркеры воспаления дыхательных путей			
IgE общий, МЕ/мл	552±211	409±132	0,327
IgE общий ≥100 МЕ/мл, %	67	73	0,660
ЭОЗ, кл/мкл	513±68	368±58	0,278
ЭОЗ ≥150 кл/мкл, %	87	83	0,693
FeNO, ppb	23±4,1	23±6,5	0,354
FeNO ≥ 20 ppb, %	24	27	0,812

Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, качественные показатели – в виде частот. Т-тест использовался для определения статистических различий средних при сравнениях в двух группах. Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона

Для оценки эффективности МАТ у пациентов с сочетанием ТБА и ХОБЛ анализировались 70 пациентов в возрасте 18-72 лет (средний возраст 53 года), которые получали ГИБТ (омализумаб – 11 человек, меполизумаб - 19 больных, бенрализумаб - 17 человек и дупилумаб – 23 пациента) в течение года. Сопутствующая ХОБЛ была диагностирована у 18 человек (26%). Оценивались клинически значимые исходы и достигнутые КЗР по этим исходам (Таблица 5.6).

При сочетании ТБА и ХОБЛ (Таблица 5.5) выявлено преобладание мужчин, большая частота активного и пассивного курения, наличия профессиональных вредностей, а также более низкие показатели функции легких, - по сравнению с изолированной тяжелой астмой. Уровни маркеров Т2-воспаления, доли пациентов с повышенными маркерами, частота атопии и гормонозависимой астмы не различалась. Больные с сочетанием ТБА и ХОБЛ, которые соответствовали критериям Т2-воспаления и в последующем получали ГИБТ, исходно имели более плохой контроль астмы и значимо более низкие спирометрические показатели по сравнению с пациентами с тяжелой астмой без ХОБЛ (Таблица 5.6). Через 12 месяцев лечения препаратами МАТ доля больных с достигнутой КЗР по снижению частоты обострений была значимо выше среди пациентов с изолированной ТБА (69%), чем при сочетании тяжелой астмы и ХОБЛ (39%, $p=0,024$) (см. также раздел 6.2.1). Вместе с тем, по ряду важных исходов (улучшение

контроля астмы и качества жизни, снижение дозы СГКС, улучшение функции легких), а также по частоте НЯ, - эти две группы не различались [33].

Таблица 5.6 - Клинически значимые исходы и КЗР через 1 год лечения ГИБТ у больных изолированной ТБА и ТБА в сочетании с ХОБЛ.

Признак	ТБА без ХОБЛ (n=52)	ТБА с ХОБЛ (n=18)	p
Обострения			
Обострения астмы в течение предшествующего года, n	2,3±0,24	2,3±0,42	0,995
Обострения астмы в течение года на фоне ГИБТ, n	1,1±0,21	1,3±0,21	0,216
Достигнутая КЗР по обострениям (снижение количества обострений на ≥50 %), %	69	39	0,024
Контроль астмы			
Контроль астмы, средний балл ACQ-5 исходно	2,7±0,13	3,4±0,29	0,048
Контроль астмы, средний балл ACQ-5 через 1 год	1,7±0,16	2,1±0,28	0,128
Достигнутая КЗР по улучшению контроля астмы (уменьшение среднего балла ACQ-5 на ≥0,5 балла), %	65	72	0,587
Качество жизни			
Качество жизни, общий балл SGRQ исходно	53±2,5	53±4,6	0,981
Качество жизни, общий балл SGRQ через 1 год	40±2,8	42±4,5	0,644
Достигнутая КЗР по улучшению качества жизни (снижение общего балла SGRQ на ≥4 балла), %	84	63	0,061
Снижение суточной дозы СГКС			
СГКС, суточная доза исходно, мг преднизолона	11±2,7	15±4,2	0,353
СГКС, суточная доза через 1 год, мг преднизолона	6±2,2	6±4,0	0,841
Достигнутая КЗР по снижению дозы СГКС (снижение дозы на ≥50%), %	64	83	0,547
Функция легких			
ОФВ ₁ предбронходилатационный, исходно, л	1,77±0,11	1,39±0,10	0,041
ОФВ ₁ предбронходилатационный, через 1 год, л	1,99±0,11	1,58±0,16	0,009
Достигнутая КЗР по улучшению функции легких (прирост ОФВ ₁ ≥200 мл), %	50	33	0,282
Нежелательные явления			
Частота НЯ, связанных с проводимой терапией (вопрос 14С SGRQ), исходно, %	36	44	0,547
Частота НЯ, связанных с проводимой терапией (вопрос 14С SGRQ), через 1 год, %	30	39	0,482

Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, качественные показатели – в виде частот. Т-тест использовался для определения статистических различий средних при сравнениях в двух группах. Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона

При анализе корреляций достижения КЗР в течение 5-летнего проспективного наблюдения у получавших биологическую терапию больных ТБА с ХОБЛ (n=34) и без ХОБЛ (n=10) была отмечена связь между наличием ХОБЛ и недостижением КЗР по улучшению качества жизни на четвертом году лечения ($r = -0,332$, $p < 0,05$); других значимых корреляций выявлено не было.

5.5. Клинические примеры пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших генно-инженерную биологическую терапию

5.5.1. Терапия дупилумабом

Пациент Г., мужчина, 40 лет, по профессии - рабочий. Во время первичного обращения предъявлял жалобы на частые внезапные приступы удушья с дистанционными хрипами (в дневное и в ночное время) и частые эпизоды затрудненного дыхания, на одышку при умеренной физической нагрузке, умеренный кашель в течение суток с отделением вязкой светлой мокроты. Использовал сальбутамол от 5 до 8 ингаляций в сутки, в том числе 1-2 раза в ночные часы. Симптомы астмы возникали при физической нагрузке, в стрессовых ситуациях, при воздействии резких запахов и табачного дыма, во время переносимых острых респираторных вирусных инфекций, а также при контакте шерстью кошек, собак и с домашней пылью. Пациента также беспокоили постоянная заложенность носа, умеренные выделения слизистого характера и отсутствие обоняния; по поводу данных жалоб он был вынужден регулярно пользоваться Нафтизином 2-3 раза в день и Назонексом по 100 мкг в каждую половину носа утром и вечером [28].

Из истории болезни известно, что в раннем детском возрасте (в 2 года) появились приступы удушья и симптомы АР. Впервые диагноз БА был установлен в 3-летнем возрасте после проведенного детским аллергологом обследования.

Согласно рекомендациям врача, родители пациента соблюдали требования по обеспечению гипоаллергенного быта; мальчик в течение длительного времени использовал недокромил натрия, далее стал применять ИГКС в низких и средних дозах в комбинации с ДДБА, периодически использовал антигистаминные препараты, регулярно наблюдался детским аллергологом и пульмонологом и с 14 лет у пациента отмечалась стойкая ремиссия БА. Через 13 лет (в возрасте 27 лет) в доме больного появилась кошка; через месяц стали беспокоить кашель с мокротой, возникали внезапные приступы удушья, отмечались заложенность и обильные выделения из носа. Пациент обратился к пульмонологу, был обследован и получил рекомендации применять высокие дозы ИГКС в фиксированной комбинации с ДДБА и бронхолитики короткого действия – по потребности. Лечение было эффективным и после достигнутого клинического улучшения через 2 месяца больной самостоятельно отменил себе базисную терапию; периодически (несколько раз в неделю) пользовался Беротеком.

Через год, в возрасте 28 лет пациенту был установлен диагноз хронического полипозного риносинусита и в течение 5 последующих лет выполнено 3 полипотомии из полости носа ввиду рецидивирующего течения заболевания. После перенесенной в 36 лет ОРВИ отмечено учащение и усиление приступов удушья, которые особенно сильно беспокоили в ночные часы. С этого времени пациент стал регулярно применять Серетид Мультидиск по 50/500 мкг 2 раза в день, тиотропия бромид (Спирива Респимат) по 5 мкг ежедневно, дополнительно периодически проводил курсы антигистаминных, антилейкотриеновых препаратов. Но, несмотря на проводимое лечение, больному неоднократно приходилось вызывать «неотложную помощь» по поводу внезапных тяжелых приступов удушья, он многократно получал небулайзерную терапию с высокими дозами будесонида, повторные курсы СГКС внутривенно в условиях дневного стационара поликлиники. По поводу тяжелого течения астмы последние 2 года ежедневно применял 3 таблетки преднизолона (15 мг); пациент неоднократно самостоятельно предпринимал попытки снизить дозу преднизолона, но неизменно возникало ухудшение симптомов. За последний год перенес две экстренные

госпитализации в стационар по поводу внезапных труднокупируемых приступов БА.

По данным анамнеза жизни: у пациента среднее образование, удовлетворительные бытовые условия, проживает с семьей в отдельной сухой, светлой и теплой квартире; животных нет. На работе контакта с поллютантами, пылями, химическими соединениями нет. Наследственность не отягощена в плане аллергических и бронхолегочных заболеваний. Аллергологический анамнез отягощен: имеются клинические признаки (возникновение симптомов астмы и АР) аллергии к шерсти животных, к клещам домашней пыли, а также были выявлены повышенные уровни специфических IgE к перечисленным аллергенам в сыворотке крови. Уровень общего IgE был повышен до 328 МЕ/мл. Лекарственной непереносимости (аспирина и других НПВС) нет. Пациент в момент обращения к врачу не курил, но курил ранее в течение 4 лет по ½ пачки в день (с 25 до 28 лет), ИКЧ 2 пачко-года. Пассивное курение отрицает, электронные сигареты не использует.

Помимо астмы, у пациента имелись следующие сопутствующие заболевания: Хронический рецидивирующий полипозный риносинусит (полипотомии в 2014, 2017 и 2021 гг.)

Аллергический ринит персистирующий, средней тяжести, контролируемый

Гиперхолестеринемия - с 36-летнего возраста

Хронический гастрит - с 29 лет

По поводу гиперхолестеринемии и хронического гастрита пациент терапию не получал.

При объективном обследовании: состояние удовлетворительное. Рост 187 см, масса тела 87,0 кг., ИМТ – 24.9 кг/м². Сознание ясное. Носовое дыхание значительно затруднено, выделений из носовых ходов нет, обоняние отсутствует. Кожа и слизистые обычной окраски, периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. Пульс 82 в мин., ритмичный, симметричный, удовлетворительных свойств. Артериальное давление (АД) – 124/80 мм.рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не

выслушиваются. Частота дыхательных движений (ЧДД) - 16 в минуту. Грудная клетка правильной формы, активно участвует в акте дыхания. При перкуссии над легкими выслушивается легочный звук с коробочным оттенком. Дыхание жесткое, проводится равномерно во все отделы легких, множественные свистящие сухие рассеянные хрипы, усиливающиеся на выдохе. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Поколачивание по пояснице безболезненно с обеих сторон. Со стороны костно-мышечной системы – без патологии.

Результаты дополнительного обследования: в клиническом анализе крови количество лейкоцитов $9,1 \times 10^9$ кл/л, ЭОЗ - 240 клеток/мкл. FeNO составил 38 ppb (норма до 25 ppb), назальный оксид азота – 1012 ppb (норма до 1000 ppb). Соответственно, несмотря на терапию системными и топическими ГКС, у пациента сохранялись повышенными маркеры Т2-воспаления, в том числе маркеры эозинофильного воспаления ДП.

Результаты выполненной спирометрии: исходно ФЖЕЛ составила 79% должного, $ОФВ_1$ – 38%, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ – 0,48. После пробы с бронхолитиком (было принято 4 ингаляции сальбутамола - 400 мкг) ФЖЕЛ повысилась до 107% должного, $ОФВ_1$ – 64%, $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ – 0,49. Отмечен выраженный прирост $ОФВ_1$, который составил 1021 мл и 58%, то есть выявлена резко положительная проба с бронхолитиком. Обращают на себя внимание низкие показатели $ОФВ_1$ (менее 60% от должного) и отсутствие нормализации соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ после пробы с бронхолитиком, что доказывает имеющуюся ФО ДП у пациента с ТБА. При компьютерной томографии органов грудной клетки описан умеренно выраженный пневмофиброз; при компьютерной томографии полости носа и придаточных пазух отмечен полипозный риносинусит, отек слизистой оболочки придаточных пазух и решетчатого лабиринта.

Средний балл по вопроснику АСQ-5 составил 3,4 балла, что соответствует отсутствию контроля симптомов БА. Качество жизни оценивалось согласно вопроснику госпиталя Святого Георгия для оценки респираторной функции и набранный общий балл составил 27; но при этом по шкале «симптомы» у пациента

отмечен 71 балл, т.е. симптомы астмы были сильно выражены и оказывали значительное воздействие на каждодневную жизнь пациента [28].

Диагноз основной: Бронхиальная астма: гормонозависимая, аллергическая, с ранним началом, с фиксированной обструкцией, тяжелое течение, неконтролируемая.

Аллергический ринит: персистирующий с сезонными обострениями, тяжелое неконтролируемое течение. Хронический рецидивирующий полипозный риносинусит (полипотомии в 2014, 2017 и 2021 гг.). Бытовая, эпидермальная аллергия.

Сопутствующие заболевания: Гиперхолестеринемия.

Хронический гастрит, фаза ремиссии.

По поводу тяжелого течения болезни с частыми обострениями ТБА, несмотря на применяемую терапию высокими дозами ИГКС, ДДБА, ДДХЛ и постоянного приема СГКС (преднизолона), повышенными уровнями маркеров Т2-воспаления и эозинофильного воспаления ДП, а также наличием сопутствующего полипозного риносинусита пациенту было инициировано лечение препаратом моноклональных антител к ИЛ-4/ ИЛ-13 дупилумабом (Дупиксентом). Дупиксент был использован согласно действующей инструкции препарата: вначале 600 мг (2 инъекции) однократно и далее по 300 мг (1 инъекция) подкожно в область плеча или передней поверхности бедра 1 раз в 2 недели [23]. Системных нежелательных реакций после инъекций препарата не отмечалось; после первых трех введения отмечалась локальная реакция (гиперемия) в местах инъекций (размером 3 см в диаметре при первом использовании препарата, далее 1 см и 1 см). Данные реакции в месте введения препарата пациента не беспокоили и не потребовали отмены препарата или назначения дополнительного лечения [28].

На фоне лечения дупилумабом в течение 2 лет больной ни разу не обращался за неотложной помощью, госпитализаций по поводу обострений астмы не было, прекратились ночные приступы удушья (стал спокойно спать ночью). В течение 12 месяцев суточную дозу преднизолона удалось снизить: с 15 мг в сутки (3 таблетки)

до 5 мг в сутки (1 таблетка), еще через 6 месяцев (через 1,5 года лечения дупилумабом) преднизолон был полностью отменен. В период уменьшения дозы СГКС пациент продолжал получать терапию Серетид Мультидиск по 50/500 мкг 2 раза в день, Спирива Респимат по 5 мкг ежедневно, при этом потребность в сальбутамоле снизилась до 0-1 ингаляций в сутки. Через 2 года терапии дупилумабом была снижена суточная доза ИГКС и в настоящее время пациент получает Серетид Мультидиск по 50/250 мкг 2 раза в день, Спирива Респимат по 5 мкг ежедневно, потребность в вентолине не превышает 1-2 ингаляции в неделю.

Показатели функции легких улучшились и через год использования дупилумаба предбронходилатационный $ОФВ_1$ составлял 65% от должного, проба с бронхолитиком была отрицательной, постбронхолитическое отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ составило 0,53. Через 2 года лечения с применением биологической терапии предбронходилатационный $ОФВ_1$ сохранился на уровне 64% должного без существенного прироста в пробе с бронхолитиком, сохранялась $ФО ДП$ - постбронхолитический $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ составил 0,52.

Через 3 месяца терапии дупилумабом количество ЭОЗ повысилось до 710 клеток/мкл, что не сопровождалось никакими новыми жалобами и симптомами. при этом контроль астмы клинически значимо (на $\geq 0,5$ балла) улучшился по сравнению с первоначальным: средний балл АСQ-5 - 2,0 балла, разница составила 1,4 балла. Далее уровень ЭОЗ постепенно снижался и через 12 месяцев составил 130 клеток/мкл, через 2 года – 210 клеток/мкл. При использовании дупилумаба FeNO быстро и клинически значимо снизился через 3 мес до 19 ppb, в дальнейшем такой уровень сохранялся: через 12 месяцев - 18 ppb, через 24 месяца – 19 ppb. Следует отметить клиническое улучшение в течении сопутствующего T2-заболевания - полипозного риносинусита: практически свободным стало носовое дыхание, обоняние в значительной степени восстановилось. Через год лечения дупилумабом средний балл по вопроснику АСQ-5 составил 0,6 (то есть менее 1,5 баллов), что свидетельствует о достигнутом контроле БА, через 2 года – 0,5 балла. Соответственно, было достигнуто стойкое клинически значимое улучшение ($\geq 0,5$ балла) контроля астмы по сравнению с исходным значением. За этот же период у

пациента было отмечено клинически значимое (снижение на ≥ 4 балла по сравнению с первоначальным) улучшение качества жизни согласно общему баллу вопросника SGRQ, которое через год составило 8 баллов, через 2 года – 10 баллов; особенно следует отметить выраженное уменьшение количества баллов по шкале «Симптомы» - с 71 до 29.

Таким образом, пациент с ТБА исходно получал максимально возможный объем стандартной терапии: высокие дозы ИГКС, ДДБА, ДДХЛ, был зависим от СГКС. Несмотря на хорошую приверженность лечению и правильную технику ингаляций, астма оставалась неконтролируемой, возникали повторные частые обострения, пациент сильно страдал от внезапно развивавшихся тяжелых приступов удушья. Выполненное обследование выявило высокие риски последующих обострений: неконтролируемое течение болезни, низкие значения показателей спирометрии, присутствие ФО ДП и сохраняющаяся резко положительная бронхолитическая проба. Несмотря на максимальный объем проводимого лечения, при исследовании были выявлены повышенные уровни биомаркеров Т2-воспаления и эозинофильного воспаления ДП: общий IgE крови ≥ 100 МЕ/мл, ЭОЗ ≥ 150 клеток/мкл и FeNO ≥ 20 ppb. Повышенные маркеры послужили дополнительным обоснованием применения генно-инженерной биологической терапии препаратом дупилумаб, который представляет собой моноклональные антитела к ИЛ-4/ИЛ-13. В ходе лечения Дупиксентом было отмечено быстрое (через 3 месяца) и стойкое (сохранялось на протяжении 2 лет) снижение FeNO менее 20 ppb; после периода повышения ЭОЗ, которое было клинически незначимым, наблюдалось последующее снижение данного показателя. При этом параллельно отмечалось выраженное улучшение контроля симптомов ТБА (астма стала контролируемой), удалось полностью отменить СГКС через 1,5 года лечения и через 2 года снизить исходно высокую дозу ИГКС; значительно улучшилось течение хронического полипозного риносинусита.

Соответственно, у данного больного с тяжелым течением астмы, неконтролируемом при максимальном объеме стандартной терапии, низкими показателями функции легких и с наличием повышенных маркеров Т2-воспаления

в течение 2 лет терапии дупилумабом не было тяжелых обострений астмы, повысились показатели функции легких и значительно улучшились контроль и качество жизни. В ходе лечения препаратом моноклональных антител против ИЛ-4/ИЛ-13 пациенту удалось полностью отказаться от ежедневного применения СГКС, была снижена суточная доза ИГКС и значительно уменьшено использование ресурсов здравоохранения.

5.5.2. Последовательная терапия меполизумабом и бенрализумабом

Пациентка М., женщина, возраст 48 лет, служащая. При обращении жаловалась на частые эпизоды затрудненного дыхания с дистанционными хрипами, приступообразный кашель в течение всего дня с вязкой трудноотделяемой светлой мокротой, на возникающую при незначительной физической нагрузке одышку. Сальбутамол применяла до 6–8 ингаляций в сутки, в том числе и в ночные часы. Возникновение симптомов было связано с ОРВИ, стрессами и физической нагрузкой, воздействием пыли, резких запахов и табачного дыма, а также контактом с шерстью животных. Также пациентка жаловалась на практически постоянную заложенность носа, отсутствие обоняния и умеренные слизистые выделения из носовых ходов [27].

Из анамнеза болезни известно, что впервые приступы удушья и симптомы АР возникли в 34 года после ОРВИ затяжного течения. В возрасте 42 лет обратилась к пульмонологу, была обследована и был установлен диагноз БА тяжелого течения. С этого времени регулярно применяла ИГКС в высоких дозах в фиксированной комбинации с ДДБА (ранее использовала Симбикорт, в последние 5 лет ингалировала Серетид Мультидиск по 50/500 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день), проводила дополнительное лечение повторными курсами антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов, три года назад к лечению был добавлен тиотропия бромид (Спирива Респимат) 5 мкг (2 ингаляции по 2,5 мкг утром ежедневно). В возрасте 45 лет при ОРВИ приняла 1 таблетку (500 мг) аспирина,

после чего развился тяжелый приступ удушья, который самостоятельно купировать не удалось и потребовалось вызвать «неотложную помощь». После этого эпизода ввиду тяжелого течения болезни пациентка без перерывов ежедневно применяла СГКС (преднизолон, метипред). В течение последних 3 лет суточная доза СГКС постепенно увеличивалась и в момент обращения составляла 5 таблеток (25 мг) преднизолона в день. В возрасте 47 лет ЛОР-специалистом был диагностирован хронический полипозный риносинусит, по поводу которого пациентка регулярно использовала мометазона фуроат (Назонекс) по 100 мкг в каждый носовой ход 2 раза в день. Пациентка неоднократно пыталась лечиться с помощью методов немедикаментозной терапии, включая повторные курсы плазмафереза, разгрузочно-диетическую терапию, длительные курсы психотерапии, - эффект был непродолжительным. За последние полтора года по поводу тяжелых обострений БА пациентка два раза была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии, интубации не проводились. Вызовы бригады «неотложной помощи» происходили до 2 раз в месяц и каждый раз сопровождалась внутривенным введением СГКС, частота госпитализаций по поводу обострений ТБА составляла 2–3 в течение года [27].

Из анамнеза жизни: пациентка имеет высшее образование, характер работы не связан с воздействием вредных производственных факторов. Проживает с семьей (муж и взрослый сын) в отдельной благоустроенной квартире; бытовые условия хорошие, дома животных не держат. Наследственность отягощена в плане аллергических заболеваний - мать больной страдает аллергической БА с реакцией в виде удушья при контакте с кошками и собаками. Аллергологический анамнез пациентки отягощен: отмечают клинические проявления аллергии (затрудненное свистящее дыхание, заложенность и выделения из носа) к клещам домашней пыли, а также шерсти собак и кошек. Получены повышенные значения специфических IgE в сыворотке крови к данным аллергенам; выполнить кожные пробы не представлялось возможным ввиду тяжелого течения астмы. Определен уровень общего IgE, который составил 216 МЕ/мл при референсном значении до 100 МЕ/мл. Непереносимость ацетилсалициловой кислоты и других НПВП

проявлялась тяжелыми приступами удушья. Гинекологически здорова, в анамнезе одни роды, с 47 лет – в постменопаузе. Вредные привычки отрицает: не курит и никогда не курила ни обычные, ни электронные сигареты, никогда не подвергалась воздействию пассивного курения. Имевшиеся сопутствующие заболевания включали хронический гастродуоденит (с 25-летнего возраста, в настоящее время в фазе ремиссии); гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, рефлюкс-эзофагит (с 47 лет), по поводу которой применяла омепразол (Омез) по 20 мг один раз в сутки; аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз (с 46-летнего возраста).

При объективном обследовании: состояние удовлетворительное. Рост 171 см, масса тела 59,0 кг, индекс массы тела – 20,2 кг/м². Сознание ясное. Носовое дыхание затруднено, выделений из носовых ходов нет. В неврологических позах устойчива. Зрачки D=S, реакция на свет живая, содружественная. Кожа, слизистые обычной окраски, отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа нормальных размеров. Пульс ритмичный, симметричный, удовлетворительных свойств, 84 в минуту. Артериальное давление составило 125/78 мм рт.ст. Тоны сердца несколько приглушены, шумы не выслушиваются. Частота дыханий составила 15 в минуту. Грудная клетка правильной формы, активно участвует в акте дыхания. Перкуторно над легкими выслушивается легочный звук с коробочным оттенком. При аускультации: дыхание жесткое, проводится равномерно во все отделы, рассеянные свистящие сухие хрипы. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по пояснице безболезненно с обеих сторон. Со стороны костно-мышечной системы патологических изменений не выявлено.

Из результатов проведенного обследования: в клиническом анализе крови количество лейкоцитов было $7,0 \times 10^9$ клеток/л, а содержание ЭОЗ составило 260 клеток/мкл. На фоне регулярного использования высоких доз ИГКС и топических назальных стероидов значение FeNO составило 5,5 ppb при норме до 25 ppb, назальный оксид азота - 55,2 ppb при норме до 1000 ppb. Исследование функции легких (спирометрия): исходно ФЖЕЛ 70% должного, ОФВ₁ 45% должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 0,55 (или 55%). После выполнения бронхолитической пробы с 400

мкг сальбутамола ФЖЕЛ составила 101%, ОФВ₁ – 73% должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 0,62 (или 62%), а прирост ОФВ₁ составил 820 мл и 64%, что свидетельствует о резко положительной пробе с бронхолитиком. У данной пациентки обращали на себя внимание низкие показатели функции легких (предбронходилатационный ОФВ₁ <60% от должного), большой прирост ОФВ₁ после пробы, а также отсутствие нормализации отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком, что подтверждает наличие ФО ДП. Компьютерная томография органов грудной клетки позволила визуализировать умеренно выраженный пневмофиброз и дисковидные ателектазы в нижних отделах легких с обеих сторон. При исследовании полости носа и придаточных пазух с помощью компьютерной томографии были выявлены полипы в полости носа, двусторонний полипозный риносинусит и левостороннее искривление носовой перегородки. Исходно средний балл по вопроснику ACQ-5 составил 3,6, что свидетельствует о неконтролируемом течении астмы. Качество жизни было оценено по вопроснику госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и составило 85 баллов, соответственно, тяжелое течение астмы оказывало выраженное воздействие на разные сферы жизни пациентки [27].

Основной диагноз: Бронхиальная астма гормонозависимая, аллергическая, аспириновая, с поздним началом, с частыми обострениями, с фиксированной обструкцией, тяжелое течение, неконтролируемая. Аллергический ринит: персистирующий, тяжелое течение, неконтролируемый. Хронический полипозный риносинусит. Бытовая и эпидермальная аллергия.

Сопутствующие заболевания:

Хронический гастродуоденит, фаза ремиссии.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит.

Аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз.

С учетом сохраняющихся частых обострений ТБА, несмотря на проводимое стандартное лечение высокими дозами ИГКС в сочетании с ДДБА, ДДХЛ и ежедневной потребности в СГКС, а также выявленном уровне ЭОЗ \geq 150 кл/мкл (260 кл/мкл) у описываемой пациентки было начато лечение меполизумабом - препаратом МАТ к ИЛ-5. Меполизумаб применялся согласно инструкции

препарата - по 100 мг подкожно в область плеча или передней поверхности бедра 1 раз в месяц. Связанных с использованием препарата системных или локальных нежелательных явлений у пациентки не было.

Результаты дальнейшего наблюдения. В течение первого года использования меполизумаба однократно (в первый месяц после инициации лечения) вызывала «неотложную помощь» по поводу развившегося приступа удушья после стрессовой ситуации, у пациентки были применены СГКС внутривенно, в стационарном лечении она не нуждалась. В последующем экстренных обращений за медицинской помощью не было. Суточная доза преднизолона была снижена с 25 мг до 10 мг (2 таблетки); объем базисной терапии был сохранен полностью, ежедневная потребность в сальбутамоле сократилось до 1-2 ингаляций. Спустя год после начала биологической терапии отмечалось некоторое улучшение функции легких – предбронходилатационный $ОФВ_1$ составил 61%, проба с бронхолитиком стала отрицательной, постбронхолитическое отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ по-прежнему было менее 0,70 (0,65). ЭОЗ на фоне лечения меполизумабом снизились менее 150 клеток/мкл (74 клетки/мкл). Одновременно с улучшением в течении ТБА отмечена также положительная динамика в отношении полипозного риносинусита: в значительной степени улучшились носовое дыхание и обоняние и существенно уменьшилась потребность в сосудосуживающих назальных препаратах. Через 12 месяцев лечения меполизумабом астма имела частично контролируемое течение (средний балл по вопроснику ACQ-5 был равен 1,2 балла, т.е. <1,5 баллов) и выявлено клинически значимое улучшение контроля по сравнению с первоначальным показателем, поскольку разница составила более 0,5 балла. Относительно качества жизни аналогичным образом отмечено клинически значимое улучшение: общий балл вопросника SGRQ был равен 57, то есть произошло снижение на ≥ 4 балла по сравнению с первоначальным уровнем [27].

С начала второго года лечения меполизумабом в течении астмы было отмечено постепенное ухудшение. Снова участились приступы удушья, пациентка 5 раз вызывала «неотложную помощь» и 3 раза была вынуждена госпитализироваться в связи с обострениями ТБА. Ежедневную дозу преднизолона

наличие Т2-эндотипа БА) часть их под влиянием проводимой терапии была нормализована (FeNO и назальный оксид азота), но уровни других сохранялись повышенными (общий IgE крови >100 МЕ/мл и ЭОЗ >150 клеток/мкл), что явилось дополнительным подтверждением наличия показаний к применению ГИБТ меполизумабом, который представляет собой МАТ к ИЛ-5.

За год лечения меполизумабом ЭОЗ снизились до уровня менее 150 клеток/мкл, что сопровождалось клинически значимым улучшением контроля БА и КЖ, более чем в 2 раза была снижена суточная доза преднизолона, отмечалось улучшение в течении сопутствующего полипозного риносинусита, уменьшилось использование ресурсов здравоохранения (отсутствие госпитализаций, многократное снижение частоты обращений за «неотложной помощью»). Далее, в силу неизвестных в настоящее время причин (возможно, выработка блокирующих антител к меполизумабу?) было отмечено «ускользание» эффекта меполизумаба, возобновление тяжелых обострений астмы и возвращение к дозе преднизолона 25 мг в сутки; через 1,5 года меполизумаб был отменен.

Во время лечения пациентки М. меполизумабом еще не были известны, но в 2021 году были опубликованы результаты исследования МЕХ, в котором показано, что до 50% обострений БА, развивающихся на фоне лечения меполизумабом, являются эозинофильными. Было высказано предположение, что такие пациенты могут получить дополнительную пользу от более выраженной деплеции ЭОЗ с помощью бенрализумаба [357]. В 2022 году был проведен анализ успешных переключений с анти-ИЛ-5 терапии (меполизумаб, реслизумаб) и анти-IgE-препарата (омализумаб) на анти-ИЛ-5-рецептор – терапию, который позволил сделать заключение об эффективности бенрализумаба у пациентов с ТБА, ранее получавших другие препараты ГИБТ [95].

У пациентки М. было начато лечение бенрализумабом и при использовании данного препарата за 15 месяцев преднизолон удалось полностью отменить. На фоне лечения по настоящее время (май 2023 г.) вызовов «неотложной помощи» и госпитализаций по поводу обострений астмы не было. В течение 2021 года 2 раза отмечались ухудшения в течении БА: в апреле-мае (на фоне COVID-19) и в

сентябре – после перенесенного стресса, в 2022 году – одно нетяжелое обострение астмы (на фоне ОРВИ); пациентке в домашних условиях успешно проводилась небулайзерная терапия высокими дозами будесонида. COVID-19 перенесла в 2021 году, болела нетяжело, лечилась амбулаторно. В настоящее время СГКС больная не использует, продолжает получать бенрализумаб, ингаляционную терапию (сальметерол/флутиказон 50/500, тиотропия бромид (Респимат)), потребность в сальбутамоле не превышает 2-3 ингаляции в неделю.

Таким образом, у пациентки с тяжелым течением БА, частыми обострениями, неконтролируемой, несмотря на лечение высокими дозами ИГКС, ДДБА, ДДХЛ и пероральными СГКС, с повышенными маркерами Т2-воспаления (ЭОЗ>150 клеток/мкл, наличие аллергии) было осуществлено успешное переключение препаратов ГИБТ (с меполизумаба на бенрализумаб). На фоне лечения бенрализумабом за 1,5 года удалось полностью отменить СГКС, улучшить контроль астмы и качество жизни пациента, улучшить функцию легких и многократно снизить использование ресурсов здравоохранения. В настоящее время идет пятый год лечения бенрализумабом, эффект препарата сохраняется.

5.5.3. Последовательная терапия омализумабом и дупилумабом

Пациент П., мужчина, 39 лет, юрист. При первичном обращении основной жалобой была одышка, возникающая при незначительной физической нагрузке, а также приступы удушья с дистанционными хрипами до 3-5 раз в день и частые эпизоды затрудненного дыхания, до двух раз в неделю отмечались ночные пробуждения в связи с нехваткой воздуха. Пациент отмечал выраженное ограничение физической активности, был неспособен ходить на большие расстояния, играть с ребенком. Также беспокоило затруднение носового дыхания, умеренная заложенность носа.

Анамнез заболевания: с 2-летнего возраста отмечались явления АР, с 3 лет – приступы удушья. Наблюдался детским пульмонологом, аллергологом, получал

ИГКС, АЛТ, бронхолитики. Несмотря на проводимую терапию, с 10 лет астма приобрела тяжелое течение, пациент был признан инвалидом детства. С 2009 года постоянно применяет сальметерол/флутиказона пропионат - 50/500 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день в виде дозированного порошкового ингалятора, с 2016 года дополнительно получает тиотропия бромид (респимат) 5 мкг 1 раз в день, с февраля 2010 года постоянно использует преднизолон, максимальная доза 8 таб в сутки (40 мг), в течение последнего года 5-6 таб в сутки (25-30 мг). В течение жизни более 40 раз был экстренно госпитализирован в связи с обострениями астмы. В ОРИТ по поводу БА не был, интубаций не было.

В 2012-2014 гг. получал омализумаб (анти-IgE), на фоне которого отмечалось незначительное улучшение контроля, не достигшее минимального клинически значимого изменения, астма сохраняла неконтролируемое течение, отмечено снижение частоты тяжелых обострений в 2 раза, дозу СГКС снизить не удалось. В 2014-2016 гг. проводилось лечение лебрикизумабом (анти-ИЛ-13) в рамках КИ и при этом лечении ТБА сохраняла неконтролируемое течение, тяжелых обострений астмы не было, суточную дозу преднизолона удалось снизить до 4 таблеток в сутки (20 мг). В 2019 г. получал омализумаб (анти-IgE) и на этом фоне ежемесячно обращался по поводу ухудшения течения ТБА, 5 раз был госпитализирован, получал повторные курсы СГКС внутривенно по 3-5 дней в поликлинике по месту жительства, «неотложную помощь вызывал 1-2 раза в месяц.

Из анамнеза жизни: пациент имеет высшее образование, работает юристом полный рабочий день, имеет признанную стойкую утрату трудоспособности (инвалидность) 3 группы в связи с тяжелым течением БА. Семейное положение: женат, имеет 2 детей. Пациент не курит и никогда не курил, действию пассивного курения не подвергался. Профессиональных вредностей нет.

Аллергологический анамнез: приступы удушья и явления АР провоцируются контактом с домашней пылью, с животными (кошки, собаки). При аллергологическом обследовании были выявлены положительные кожные пробы с аллергенами клещей домашней пыли, аллергенами животных. Наследственность

отягощена в плане аллергических и легочных заболеваний: у сестры имеется атопический дерматит, у племянника – БА.

У пациента имеются следующие осложнения стероидной терапии:

- Стероидный остеопороз (дефицит костной массы L1 - L2 – 40%), тяжелая форма, стадия переломов (Консолидированный компрессионный перелом Th10 от февраля 2019 г, перелом ребра от августа 2019 г.). Остеопения шейки бедра.
- Начальная осложненная катаракта обоих глаз
- Артериальная гипертензия 2, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) 3
- Остеоартрит с поражением суставов кистей рук, стадия 1, нарушение функции суставов 2 ст.
- Хронический гастрит. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная форма
- Фурункулез распространенный (часто рецидивирующий)
- Распространенный остеохондроз шейного и пояснично-крестцового отдела позвоночника

При объективном обследовании: состояние удовлетворительное. Эмоционально лабилен. Рост: 179 см, вес 97 кг, ИМТ 30,3 кг/м². Лицо лунообразное, красного цвета. На коже живота, бедер – стрии, в области шеи, лица, передней поверхности грудной клетки - многочисленные мелкие рубцы после перенесенных фурункулов. Носовое дыхание несколько затруднено. АД 130/85 мм. рт. ст., пульс 86 в минуту, ритмичный. В легких выслушивается жесткое дыхание, которое проводится во все отделы, немногочисленные сухие низкотоновые хрипы. ЧДД 17 в минуту. SpO₂ – 93%. Согласно вопроснику АСQ-5 средний балл составил 3,8, что соответствует неконтролируемой астме.

Данные дополнительного обследования:

В клиническом анализе крови ЭОЗ составили 0,46% (56 кл/мкл). В биохимическом анализе крови – глюкоза 4,8 ммоль/л, холестерин – 6,12 ммоль/л. Кортизол крови – 65 нмоль/л (значительно снижен, отражает наличие вторичной надпочечниковой недостаточности вследствие длительного применения СГКС).

Уровень общего IgE - 119 МЕ/мл (при референсном значении до 100 МЕ/мл). FeNO – 11 ppb (норма до 12 ppb).

При КТ-обследовании органов грудной клетки описывалось эмфизематозное изменение ткани легких, КТ придаточных пазух носа выявило отсутствие полипоза и имеющееся пристеночное утолщение слизистой оболочки.

Спирометрия (сентябрь 2020 г.): до пробы с бронхолитиком ОФВ₁ – 29% должного, ФЖЕЛ – 63% должного, величина ОФВ₁/ФЖЕЛ – 0,39. После пробы с бронхолитиком ОФВ₁ – 42% должного (прирост составил 82% - 815 мл относительно исходного). ФЖЕЛ – 79% должного, величина ОФВ₁/ФЖЕЛ – 0,46. Проба с бронхолитиком положительная.

Диагноз:

Основной: Бронхиальная астма гормонозависимая, атопическая, с ранним началом, с частыми обострениями, с фиксированной обструкцией, тяжелое течение, неконтролируемая

Аллергический ринит: персистирующий, средней тяжести, неконтролируемый

Аллергия к клещам домашней пыли, аллергенам животных

Осложнения: Стероидный остеопороз (дефицит костной массы L1-L2 – 40%), остеопения шейки бедра. Консолидированный компрессионный перелом Th10. Остеоартрит с поражением суставов кистей рук, стадия 1, НФС 2 ст. ГПОД. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная форма. Начальная осложненная катаракта обоих глаз. Фурункулез распространенный (часто рецидивирующий).

Сопутствующие: Распространенный остеохондроз шейного и пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Проведена оценка критериев Т2-воспаления у пациента П.:

- Эозинофилы крови ≥ 150 клеток/мкл - НЕТ
- и/или FeNO ≥ 20 ppb - НЕТ
- и/или эозинофилами мокроты $\geq 2\%$ (не выполнялось)

– и/или астма, аллергического характера (клинически обусловленная воздействием аллергена) – ДА, и на основании этого критерия сделано заключение о наличии у пациента Т2-астмы

В связи с неэффективностью предшествующего лечения омализумабом, наличием гормональной зависимости с низким уровнем эозинофилов крови, - с 20.10.2020 года начато лечение дупилумабом (анти – ИЛ-4,13). Пациент получил 600 мг п/к однократно, далее по 300 мг 1раз в 2 недели. На старте терапии доза преднизолона составляла 5 таблеток (25 мг) в сутки. В течение 2,5 лет лечения дупилумабом отмечалась хорошая переносимость препарата, системных или местных побочных эффектов не было. Дозу преднизолона постепенно удалось уменьшить до 5 мг в сутки, что составляет 2 таблетки преднизолона, принимаемые через день. Ингаляционная базисная терапия сохраняется в полном объеме. На фоне лечения пациент переносил 2-3 обострения ТБА в год, в том числе нетяжелые, по поводу которых лечился амбулаторно с использованием небулайзерной тарпии с будесонидом, и тяжелые:

1. На фоне стресса с 07.10.2021 по 11.10.2021– отмечал усиление кашля и одышки, частые приступы удушья с дистанционными хрипами. Обращался за «неотложной помощью», однако состояние пациента не потребовало последующей госпитализации. Получал преднизолон 30 мг (6 таблеток) перорально с 07.10.2021 по 11.10.2021.

2. В феврале 2022 г. перенес COVID-19, после этого – ухудшение в течении астмы, получал СГКС внутривенно в дневном стационаре, в течение 7 дней применял преднизолон 25 мг (5 таб) в сутки, далее 15 мг (3 таблетки) в сутки с последующим снижением дозы.

3. В марте 2023 г. по поводу тяжелого остеопороза получил препарат золендроновой кислоты. Через 10 дней развилось тяжелое обострение астмы, получал лечение в дневном стационаре – 5 дней, далее курс преднизолона 20 мг в день – 10 дней, далее – возвратился к приему преднизолона 2 таблетки (10 мг) через день.

В мае 2023 г. масса тела пациента составила 87 кг – т.е. имеется снижение на 10 кг (10,3%) по сравнению с периодом начала лечения дупилумабом. Спирометрия показала умеренное улучшение $ОФВ_1$ – 36%, ФЖЕЛ – 89%, после пробы с бронхолитиком $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ – 0,48, проба с бронхолитиком положительная – прирост на 580 мл (33%). Средний балл АСQ–5 (май 2023 г.) составил 2,0, что соответствует клинически значимому улучшению контроля БА.

Соответственно, у пациента с тяжелым течением гормонозависимой аллергической астмы с частыми обострениями, неконтролируемой на 5 ступени терапии (высокие дозы ИГКС, ДДБА, АЛТР, ДДАХ, пероральные СГКС), с имеющимися осложнениями терапии СГКС (остеопороз, переломы, фурункулез, ГЭРБ, катаракта, артериальная гипертензия), с повышенным уровнем общего IgE, положительными результатами аллергологического обследования и низкими показателями функции легких, - на фоне лечения дупилумабом наблюдалось клинически значимое улучшение функции легких, контроля заболевания и качества жизни. В результате применения препарата ГИБТ дупилумаба удалось: снизить суточную дозу СГКС в 5 раз и довести ее до 5 мг преднизолона в день, а также существенно уменьшить использование ресурсов здравоохранения (многократное снижение частоты госпитализаций, отсутствие вызовов «неотложной помощи»).

Таким образом, при лечении больных ТБА препаратами ГИБТ были получены следующие результаты:

1. Больные с ТБА, у которых использовалась биологическая терапия, были моложе, чаще имели гормонозависимую астму и сопутствующий хронический риносинусит, получали более высокие дозы ИГКС и имели лучший комплайнс, а также более высокие значения $ОФВ_1$ по сравнению с больными, получавшими только стандартную общепринятую терапию.

2. Частота выявления $ЭОЗ \geq 150$ кл/мкл, $FeNO \geq 20$ ppb и аллергии к ингаляционным аллергенам в данной выборке были сопоставимы у пациентов, получавших и не получавших препараты МАТ против основных цитокинов Т2-воспаления.

3. В течение одного года лечения пациентов с ТБА препаратами ГИБТ частота обострений у пациентов с ТБА уменьшилась на 50% и, несмотря на снижение дозы СГКС и ИГКС, доля больных без обострений ТБА в течение года повысилась с 8% до 40%. Доля пациентов с гормонозависимой астмой снизилась с 38% до 22%, ОФВ₁ повысился в среднем на 110 мл.

4. В течение 5-летнего проспективного наблюдения за пациентами с ТБА, получавшими только стандартную, а также стандартную и дополнительно биологическую терапию было выявлено, что высокосignимые различия по частоте обострений отмечаются уже через 1 год, эти различия сохраняются в динамике и через 5 лет доля больных, достигших КЗР по снижению числа тяжелых обострений астмы составила 49% и 82%, соответственно. Также через 12 месяцев у получавших ГИБТ пациентов по сравнению с применявшими только стандартную терапию отмечено улучшение контроля симптомов астмы и качества жизни больных, клинически значимое улучшение функции легких выявлено через 2 года. Через 5 лет КЗР по снижению суточной дозы СГКС была достигнута у 58% больных со стандартной терапией и у 80% дополнительно получавших ГИБТ пациентов.

5. Суммарная частота нежелательных явлений при лечении больных ТБА в течение 5 лет была стабильна. Связанных с ГИБТ системных нежелательных явлений (в том числе анафилаксий) не было, местные нежелательные явления (отек, гиперемия, зуд в месте инъекции) отмечены у 14% пациентов.

6. Больные с сочетанием ТБА и ХОБЛ, которые соответствовали критериям T2-воспаления и в последующем получали биологическую терапию, исходно имели более плохой контроль астмы и значимо более низкие показатели спирометрии по сравнению с пациентами с тяжелой астмой без ХОБЛ. Через 12 месяцев лечения препаратами МАТ доля больных с достигнутой КЗР по снижению частоты обострений была значимо выше среди пациентов с изолированной ТБА, чем при сочетании тяжелой астмы и ХОБЛ, но по ряду важных исходов (улучшение контроля астмы и качества жизни, снижение дозы СГКС, улучшение функции легких), а также по частоте нежелательных явлений эти две группы не различались.

7. Доля достигающих новых целей лечения (клинической или полной ремиссии астмы) пациентов с ТБА была выше среди получавших дополнительную ГИБТ относительно применявших только стандартную терапию и более выраженные отличия отмечались после третьего года лечения.

8. Приведенные клинические примеры демонстрируют эффективность иммунобиологической терапии ТБА у наиболее тяжелых пациентов с сочетанием нескольких фенотипов: с гормонозависимой, аспириновой, тяжелой аллергической и неаллергической астмой, с наличием ФО ДП, с сопутствующим полипозом носа и с многочисленными осложнениями длительной стероидной терапии. Показана возможность эффективного переключения с одного препарата МАТ на другой как в случае исходно недостаточного эффекта (омализумаб-дупилумаб), так и в случае утраты («ускользания») изначально хорошего ответа через 1,5 года лечения (меполизумаб-бенрализумаб).

ГЛАВА 6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Подтвержденная в настоящем исследовании выраженная гетерогенность ТБА, заключающаяся в выявлении различных фенотипов и эндотипов заболевания, с одной стороны, и наличие нескольких опций лечения таких пациентов (стандартных подходов и с использованием ГИБТ), с другой стороны, обуславливают востребованность разработки методов прогнозирования ответа на лечение у каждого конкретного больного, что позволило бы наиболее полно осуществить принцип прецизионной медицины. Самым главным результатом лечения больных ТБА признается снижение количества обострений астмы, а в идеале – полное отсутствие обострений. Данный параметр является первичной конечной точкой в большинстве клинических исследований, посвященных лечению ТБА, на него ориентируются в реальной клинической практике и этот показатель заложен в основу активно разрабатываемых в настоящее время концепций клинической и полной ремиссии астмы. Достижение или недостижение КЗР по снижению числа обострений ТБА на 50% и более через 12 месяцев терапии было использовано в качестве результата лечения при построении прогностических моделей [30].

6.1. Модели в общей группе больных тяжелой бронхиальной астмой, независимо от применяемого метода лечения

Все исходные показатели (демографические характеристики, данные анамнеза, клиничко-функциональные показатели, данные об уровнях маркеров, проводимом лечении и другие) и достигнутые через 3 месяца терапии характеристики, по которым группы больных, достигшие и не достигшие КЗР по снижению числа обострений, значимо различались, отдельно оценивались как предикторы наступления КЗР с помощью ROC-анализа. Результаты ROC-анализа приведены в Таблице 6.1, показатели отсортированы по возрастанию уровня значимости p .

Таблица 6.1 - Предикторы достижения КЗР по снижению числа обострений у больных ТБА через 12 месяцев независимо от применяемого метода лечения

№	Показатель	Площадь под кривой	Стд. ошибка	p	Асимптотический 95% Доверительный интервал		Оценка качества предиктора	Примечание
					Нижняя граница	Верхняя граница		
1.	Использование ГИБТ	0,702	0,038	<0,001	0,628	0,776	Хорошее	значимый предиктор достижения КЗР
2.	Суточная потребность в КДБА (кол-во ингаляций) – через 3 месяца лечения, n	0,334	0,038	<0,001	0,259	0,409	Удовл.	значимый предиктор недостижения КЗР
3.	FeNO, ppb – через 3 месяца	0,309	0,043	<0,001	0,224	0,394	Удовл.	значимый предиктор недостижения КЗР
4	Обострений за предшествующий год, n	0,650	0,038	<0,001	0,575	0,725	Удовл.	значимый предиктор достижения КЗР
5	Длительность аллергического ринита, годы	0,647	0,045	0,002	0,559	0,736	Удовл.	значимый предиктор достижения КЗР
6	Контроль астмы (средний балл ACQ-5) через 3 месяца	0,384	0,040	0,005	0,306	0,462	Удовл.	значимый предиктор недостижения КЗР
7	ИГКС – суточная доза в пересчете на БДП, мкг	0,614	0,039	0,006	0,536	0,691	Удовл.	значимый предиктор достижения КЗР
8	FeNO \geq 20 ppb через 3 месяца	0,380	0,046	0,012	0,289	0,471	Удовл.	значимый предиктор недостижения КЗР

Продолжение Таблицы 6.1

№	Показатель	Площадь под кривой	Стд, ошибка	p	Асимптотический 95% Доверительный интервал		Оценка качества предиктора	Примечание
					Нижняя граница	Верхняя граница		
9	Длительность бронхиальной астмы, годы	0,593	0,040	0,023	0,515	0,672	Неудовл.	значимый предиктор достижения КЗР
10	Атопический дерматит, экзема в детстве	0,416	0,040	0,039	0,337	0,494	Неудовл.	значимый предиктор недостижения КЗР
11	Использование АЛТП	0,576	0,041	0,062	0,497	0,656		незначимый предиктор
12	АСQ-5 \geq 1,5 баллов– через 3 месяца	0,424	0,041	0,063	0,344	0,503		незначимый предиктор
13	Использование ДДХЛ	0,572	0,041	0,080	0,492	0,651		незначимый предиктор
14	ЭОЗ \geq 150 кл/мкл через 3 месяца	0,418	0,047	0,087	0,326	0,511		незначимый предиктор

Все перечисленные предикторы были использованы при построении моделей.

6.1.1. Модель 1.1. в общей группе больных тяжелой бронхиальной астмой с использованием базовых характеристик

Для оценки вероятности достижения КЗР по снижению числа обострений для каждого пациента на основании исходных характеристик были использованы показатели 200 пациентов с ТБА, имеющих полные данные. Из них 95 (47,5%) достигли КЗР через 1 год после начала терапии и 105 (52,5%) – не достигли.

Пошаговый регрессионный анализ (метод с включением) завершился на 3 шаге, Хи-квадрат для предикторов равен 54,176 при 3 степенях свободы, $p=0,0011$, что означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с достижением КЗР. Коэффициент детерминации Нэйджелкерка $R^2=31,7\%$.

Таблица 6.2 - Результат исследования взаимосвязи между наступлением КЗР по снижению числа обострений ТБА и исходными характеристиками пациентов

Переменные в уравнении		Оценка параметра В	Стд. Ошибка	Хи-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, р	Отношение шансов (Exp(B))	95% Дов. интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 3с	Количество обострений за предыдущий год	0,369	0,156	5,583	0,018	1,447	1,065	1,966
	Наличие атопического дерматита в детстве	-0,971	0,429	5,122	0,024	0,379	0,163	0,878
	Применение ГИБТ	2,032	0,373	29,720	<0,001	7,629	3,674	15,838
	Константа	-1,276	0,381	11,216	0,001	0,279		

На первом шаге (наиболее значимая) была включена переменная использование ГИБТ, на втором – количество обострений за предшествующий год (n), на третьем – наличие атопического дерматита, экземы в детстве. Все отобранные показатели значимо связаны с достижением КЗР. Таблица 6.2, приведенная выше, представляет информацию о каждой переменной в модели.

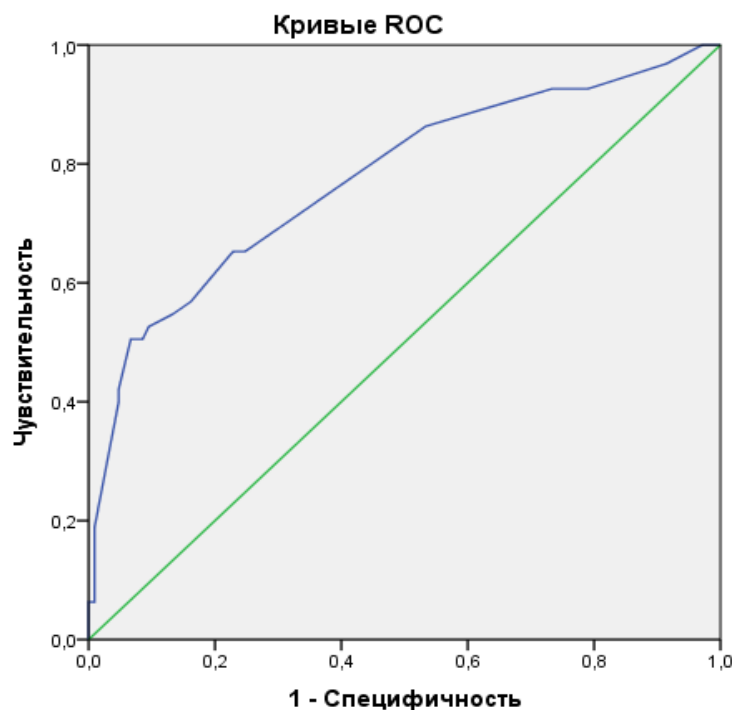
Как следует из Таблицы 6.2, применение ГИБТ значимо связано ($p < 0,001$) с достижением КЗР через 1 год, а пациенты, у которых применяется данный метод лечения, после учета других предикторов имеют риск благоприятного исхода в 7,6 раз больше, чем получающие только стандартную терапию ТБА пациенты.

Таким образом, была получена формула для оценки вероятности благоприятного исхода (В1.1):

$$В1.1 = 1 / (1 + 2,72^{-(-1,276 + 2,083 * v1 - 0,971 * v10 + 0,369 * v4)});$$

где $v1$ – применение генно-инженерной биологической терапии (0,1); $v10$ – наличие атопического дерматита, экземы в детстве (0,1), $v4$ – количество обострений за предшествующий год, n .

Полученная модель обладает умеренной точностью - 71,0%, чувствительность при стандартном пороге отсечения – 56,8%, специфичность - 83,8%. После введения данных пациента и решения уравнения возможно получить вероятность благоприятного исхода у пациента.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 6.1 – ROC-кривая для модели 1.1 - благоприятного течения заболевания (с достижением КЗР по снижению числа обострений ТБА)

Таким образом, при использовании бинарной логистической регрессии получена математическая модель для оценки вероятности достижения пациентом КЗР по снижению числа обострений на основании исходных характеристик. Методом ROC-анализа была проведена прогностическая оценка полученной модели логистической регрессии (Рисунок 6.1). Для модели 1.1. площадь под ROC-кривой составила 0,775 (0,71-0,841). Качество распознавания модели, которое определяется по площади под кривой, при значениях 0,7- 0,8 признается «хорошим» [38]. Недостатком данной модели является умеренная точность правильной классификации в 71,0%. Повысить точность прогнозирования можно, используя показатели, полученные через 3 месяца терапии.

6.1.2. Модель 1.2. в общей группе больных тяжелой бронхиальной астмой с использованием базовых характеристик и показателей через 3 месяца лечения

Для оценки вероятности достижения КЗР по снижению числа обострений ТБА для каждого пациента на основании исходных характеристик и ряда динамических показателей через 3 месяца лечения, были использованы сведения 147 пациентов, имеющих полные данные. Из них 72 (49%) достигли КЗР через 1 год после начала терапии и 75 (51%) – не достигли.

Пошаговый регрессионный анализ (метод с включением) завершился на 5 шаге, ХИ-квадрат для предикторов равен 83,686 при 5 степенях свободы, $p < 0,001$, что означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с достижением КЗР. Коэффициент детерминации Нэйджелкерка $R^2 = 57,9\%$.

На первом шаге была включена переменная использования ГИБТ, на втором – наличие атопического дерматита, экземы в детстве, на третьем – уровень FeNO, ррб через 3 месяца, на четвертом – количество обострений за предшествующий год (n), на пятом – суточная потребность в препаратах скорой помощи (кол-во ингаляций) через 3 месяца. Все отобранные показатели значимо связаны с

достижением КЗР. Таблица 6.3, приведенная ниже, представляет информацию о каждой переменной в модели.

Как следует из Таблицы 6.3, в этой модели применяемая биологическая терапия значимо связана ($p < 0,001$) с достижением КЗР через 1 год, а у пациентов, применяющие ГИБТ, после учета других предикторов, риск благоприятного исхода будет в 10,4 раз больше, чем у больных без данной терапии.

Таблица 6.3 - Результат исследования взаимосвязи между наступлением КЗР по снижению числа обострений ТБА и включенными параметрами

Переменные в уравнении		Оценка параметра В	Стд. Ошибка	ХИ-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, р	Отношение шансов (Exp(B))	95% Дов. интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 5	Количество обострений за предыдущий год	0,858	0,254	11,422	0,001	2,359	1,434	3,88
	Наличие атопического дерматита в детстве	-1,716	0,662	6,72	0,01	0,18	0,049	0,658
	Применение ГИБТ	2,342	0,518	20,471	<0,001	10,402	3,771	28,688
	суточная потребность в КДБА через 3 месяца	-0,355	0,108	10,734	0,001	0,701	0,567	0,867
	FeNO, ppb через 3 месяца	-0,044	0,018	6,174	0,013	0,957	0,924	0,991
	Константа	-0,237	0,665	0,127	0,722	0,789		

Таким образом, была получена формула для оценки вероятности благоприятного исхода (В1.2):

$$B1.2 = 1 / (1 + 2,72^{-(-0,237 + 2,342 * v1 - 1,716 * v10 + 0,858 * v4 - 0,355 * v2 - 0,044 * v3)});$$

где $v1$ – применение ГИБТ (0,1); $v10$ – наличие атопического дерматита, экземы в детстве (0,1), $v4$ – количество обострений за предшествующий год, n ; $v2$ – суточная потребность в препаратах КДБА через 3 месяца, n ; $v3$ – уровень FeNO, ppb, через 3 месяца

Полученная модель обладает достаточно высокой точностью - 81,0%, чувствительность при стандартном пороге отсечения – 80,6%, специфичность - 81,3%.

После введения данных пациента и решения уравнения возможно определение вероятности благоприятного исхода у пациента. Соответственно, посредством бинарной логистической регрессии построена математическая модель для оценки вероятности достижения КЗР для пациента на основании исходных характеристик и данных, полученных через 3 месяца терапии. Методом ROC-анализа была проведена прогностическая оценка полученной модели логистической регрессии (Рисунок 6.2).

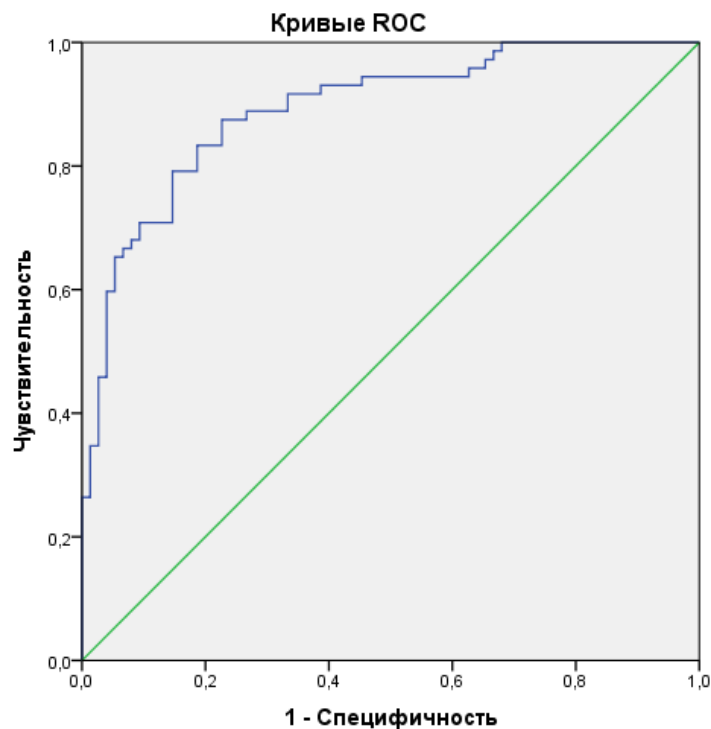


Рисунок 6.2 – ROC-кривая для модели 1.2. - благоприятного течения заболевания (с достижением КЗР по снижению числа обострений ТБА)

Площадь под ROC-кривой для модели 1.2. составила 0,892 (0,841-0,944). Определяемое по площади под характеристической кривой качество распознавания модели при значениях 0,8-0,9 признается «очень хорошим». Соответственно, использование полученных через 3 месяца показателей

дополнительно к исходным характеристикам существенно повышает точность прогнозирования [30].

6.2. Модели в группе больных тяжелой бронхиальной астмой, у которых применялась генно-инженерная биологическая терапия

Все показатели (демографические характеристики, данные анамнеза, клинико-функциональные показатели, данные об уровнях маркеров, проводимом лечении и другие) исходно и достигнутые через 3 месяца терапии, по которым группы пациентов с ТБА, у которых применялась ГИБТ, достигшие и не достигшие КЗР по снижению числа обострений значимо различались, отдельно оценивались как предикторы наступления КЗР с помощью ROC-анализа. Результаты ROC-анализа приведены в Таблице 6.4, показатели отсортированы по возрастанию уровня значимости p .

6.2.1. Модель 2.1. в группе больных тяжелой бронхиальной астмой, получавших биологическую терапию, с использованием базовых характеристик

Для оценки вероятности достижения КЗР по снижению числа обострений в группе больных, получавших биологическую терапию дополнительно к стандартной, на основании исходных характеристик были использованы показатели 65 пациентов, имеющих полные данные. Из них 51 (78,5%) достигли КЗР через 1 год после начала терапии и 14 (21,5%) – не достигли.

Пошаговый регрессионный анализ (метод с включением) завершился на 3 шаге, ХИ-квадрат для предикторов равен 23,904 при 3 степенях свободы, $p \ll 0,0011$, что означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с достижением КРЗ. Коэффициент детерминации Нэйджелкерка $R^2=47,5\%$.

Таблица 6.4 - Предикторы достижения КЗР по снижению числа обострений у больных ТБА через 12 месяцев терапии с использованием препаратов ГИБТ

№	показатель	Площадь под кривой	Стд. ошибка	р	Асимптотический 95% Доверительный интервал		оценка качества предиктора	Примечание
					Нижняя граница	Верхняя граница		
1	Обострений за предшествующий год, n	0,77	0,07	0,00	0,63	0,90	хорошее	значимый предиктор достижения КЗР
2	ЭОЗ, кл/мкл	0,70	0,08	0,02	0,54	0,87	хорошее	значимый предиктор достижения КЗР
3	Атопический дерматит, экзема в детстве	0,30	0,09	0,02	0,13	0,47	хорошее	значимый предиктор недостижения КЗР
4	МОС ₅₀ , литры - через 3 месяца	0,69	0,07	0,03	0,55	0,83	удовл	значимый предиктор достижения КЗР
5	Наличие сопутствующей ХОБЛ	0,32	0,09	0,04	0,15	0,49	удовл	значимый предиктор недостижения КЗР
6	ОФВ ₁ , % должного – через 3 месяца	0,68	0,07	0,05	0,54	0,81	удовл	значимый предиктор достижения КЗР
7	Возраст, когда БА стала тяжелой, лет	0,34	0,09	0,07	0,17	0,51		незначимый предиктор недостижения КЗР
8	суточная потребность в КДБА – через 3 месяца	0,34	0,08	0,07	0,17	0,50		незначимый предиктор недостижения КЗР
9	Курение активное когда-либо	0,35	0,08	0,08	0,19	0,51		незначимый предиктор недостижения КЗР
10	ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл	0,65	0,08	0,08	0,49	0,81		незначимый предиктор достижения КЗР
11	ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл	0,65	0,09	0,10	0,47	0,82		незначимый предиктор достижения КЗР

На первом шаге (наиболее значимая) была включена переменная наличие атопического дерматита, экземы в детстве; на втором – возраст, когда БА стала тяжелой; на третьем – количество обострений за предшествующий год (n). Все отобранные показатели значимо связаны с достижением КРЗ. Таблица 6.5, приведенная ниже, представляет информацию о каждой переменной в модели. Как следует из Таблицы 6.5, в этой модели возраст, когда БА стала тяжелой, значимо связан ($p=0,009$) с достижением КЗР через 1 год, при этом увеличение возраста на 1 год, после учета других предикторов, уменьшает риск благоприятного исхода на 6,4%.

Таблица 6.5 - Результат исследования взаимосвязи между наступлением КЗР по снижению числа обострений и исходными характеристиками пациентов с ТБА, у которых использовалась ГИБТ

Переменные в уравнении		Оценка параметра В	Стд. Ошибка	ХИ-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, р	Отношение шансов (Exp(B))	95% Дов. интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 3с	Наличие атопического дерматита в детстве	-2,576	0,982	6,885	0,009	0,076	0,011	0,521
	Возраст, когда БА стала тяжелой	-0,067	0,032	4,432	0,035	0,936	0,879	0,995
	Количество обострений за предыдущий год	0,99	0,464	4,559	0,033	2,692	1,085	6,681
	Константа	3,262	1,827	3,188	0,074	26,089		

Была получена следующая формула с целью оценки вероятности благоприятного исхода (B2.1):

$$B2.1=1/(1+2,72^{-(3,262+0,99*v1-0,067*v7-2,576*v3)});$$

где $v7$ – возраст, когда БА стала тяжелой; $v3$ – наличие атопического дерматита, экземы в детстве (0,1), $v1$ – количество обострений за предшествующий год (n).

Полученная модель обладает достаточно высокой точностью - 84,6%, имеет высокую чувствительность при стандартном пороге отсечения – 94,1%, и низкую специфичность - 50,0%. После введения данных пациента и решения уравнения возможно определить вероятность благоприятного исхода у пациента. Соответственно, при использовании бинарной логистической регрессии была построена математическая модель для оценки вероятности достижения КЗР по снижению числа обострений у пациента с ТБА, получающего биологическую терапию, на основании исходных характеристик.

Методом ROC-анализа проводилась прогностическая оценка полученной модели логистической регрессии. Далее для модели 2.1 приводится график ROC-кривой (Рисунок 6.3).

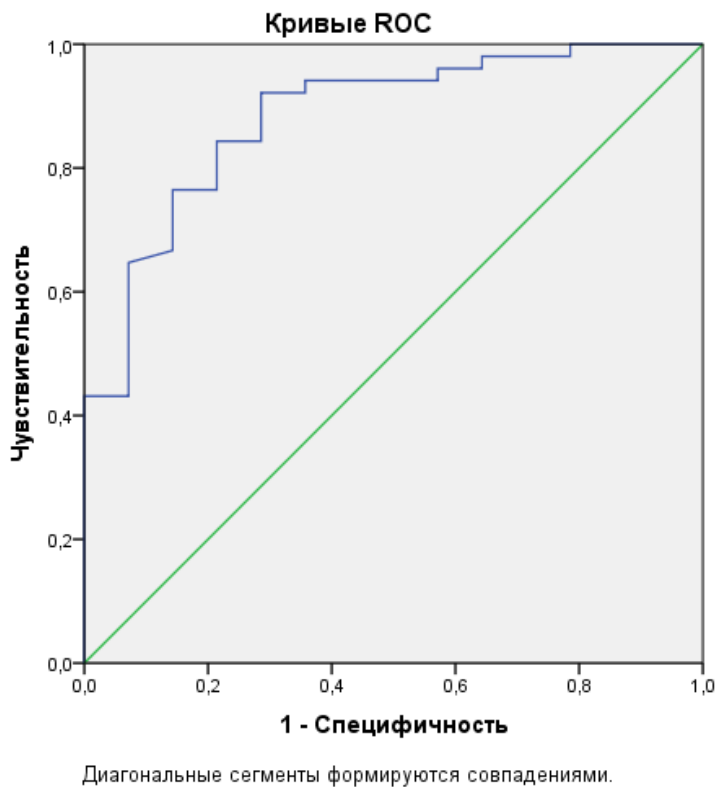


Рисунок 6.3 – ROC-кривая для модели 2.1. благоприятного течения заболевания (с достижением КЗР по снижению числа обострений ТБА)

Площадь под ROC-кривой данной модели 2.1. была выявлена равной 0,883 (0,787-0,979). Качество распознавания модели при значениях площади под

характеристической кривой 0,8-0,9 считается «очень хорошим». При этом анализ ROC-кривой дает возможность повысить специфичность данной модели посредством выбора иной точки отсечения (относительно точки отсечения=0,5, принимаемой по умолчанию). Например, при точке отсечения=0,789 модель получает чувствительность 80,4%, а специфичность 78,6%. Однако, для данной модели невозможно указать такой порог отсечения, при котором чувствительность и специфичность будут не менее 80%.

6.2.2. Модель 2.2. в группе больных тяжелой бронхиальной астмой, получавших биологическую терапию, с использованием базовых характеристик и показателей через 3 месяца лечения

Для оценки вероятности достижения КЗР в группе больных ТБА, получавших стандартную и дополнительно биологическую терапию на основании исходных характеристик и уровней динамичных переменных через 3 месяца лечения были использованы показатели 62 пациентов, имеющих полные данные. Из них 48 (77,4%) достигли КЗР через 1 год после начала терапии и 14 (22,6%) – не достигли.

Пошаговый регрессионный анализ (метод с включением) завершился на 5 шаге, Хи-квадрат для предикторов равен 34,573 при 3 степенях свободы, $p < 0,001$, что означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с достижением КЗР. Коэффициент детерминации Нэйджелкерка $R^2 = 65,1\%$.

На первом шаге была включена переменная наличие атопического дерматита, экземы в детстве; на втором – ОФВ₁, % должного через 3 месяца; на третьем – количество обострений за предшествующий год (n); на четвертом – ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл; на пятом – КДБА (суточная потребность в КДБА через 3 месяца).

Таблица 6.6, приведенная ниже, представляет информацию о каждой переменной в модели. Как видно из Таблицы 6.6, значимо связано с достижением КРЗ количество обострений ТБА за предшествующий год (n) ($p = 0,019$) и доля ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл ($p = 0,022$), наличие которых у пациента, после учета прочих предикторов, увеличивает риск благоприятного исхода в 31,5 раз [30].

Таблица 6.6 - Результат исследования взаимосвязи между наступлением КЗР по снижению числа обострений ТБА и включенными параметрами (исходными характеристиками и значениями переменных через 3 месяца лечения) у больных, получавших ГИБП

Переменные в уравнении		Оценка параметра В	Стд. Ошибка	ХИ-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, р	Отношение шансов (Exp(B))	95% Дов. интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 5	Количество обострений за предыдущий год	1,607	0,687	5,465	0,019	4,986	1,296	19,174
	Наличие атопического дерматита в детстве	-2,054	1,128	3,315	0,069	0,128	0,014	1,17
	ЭОЗ \geq 150 кл/мкл	3,451	1,509	5,234	0,022	31,541	1,64	606,697
	суточная потребность в КДБА через 3 месяца	-0,522	0,272	3,677	0,055	0,593	0,348	1,012
	ОФВ ₁ , % должного через 3 месяца	0,062	0,032	3,662	0,056	1,064	0,999	1,133
	Константа	-5,337	2,968	3,233	0,072	0,005		

Соответственно, была получена формула с целью оценить вероятность благоприятного исхода (В2.2):

$$B2.2=1/(1+2,72^{-(5,337 + 1,607*v1 - 2,054*v3 + 3,451*v11 - 0,522*v8 + 0,062*v6)});$$

где $v3$ – Атопический дерматит, экзема в детстве (0,1), $v1$ – количество обострений за предшествующий год (n); $v11$ – ЭОЗ \geq 150 кл/мкл (0,1); $v8$ – КДБА суточная потребность в КДБА через 3 месяца; $v6$ – ОФВ₁, % должного – через 3 месяца.

Полученная модель обладает достаточно высокой точностью - 87,1%, чувствительность при стандартном пороге отсечения – 91,7%, специфичность - 71,4%. После введения данных пациента и решения уравнения возможно определить вероятность благоприятного исхода у пациента. При использовании бинарной логистической регрессии создана математическая модель для оценки

вероятности достижения КЗР по снижению числа обострений для пациента с ТБА, получающего стандартную и дополнительно биологическую терапию, на основании исходных характеристик и данных, полученных через 3 месяца терапии.

Методом ROC-анализа была проведена прогностическая оценка полученной модели логистической регрессии (Рисунок 6.4).

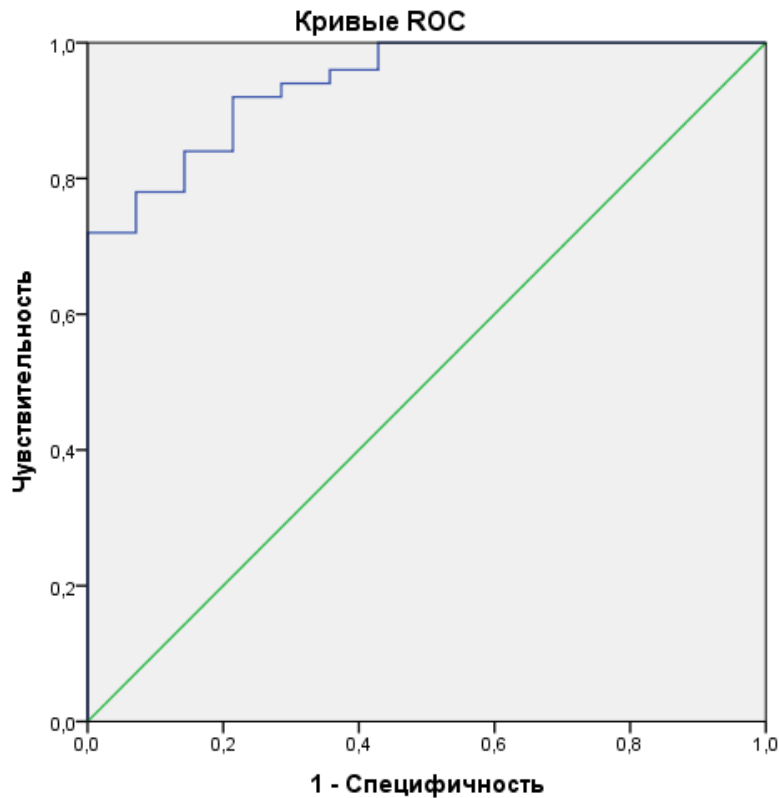


Рисунок 6.4 – ROC-кривая для модели 2.2. - благоприятного течения заболевания (с достижением КЗР по снижению числа обострений ТБА)

Для модели 2.2. рассчитанная площадь под ROC-кривой была равна 0,940 (0,881-0,999) [30]. При значениях 0,9-1,0 качество распознавания модели считается «отличным».

Анализ ROC-кривой дает возможность повысить специфичность данной модели посредством выбора иной точки отсечения (относительно точки отсечения=0,5, принимаемой по умолчанию). Например, при точке отсечения=0,813 модель получает чувствительность 84,0% и специфичность 85,7%.

6.3. Модели в группе пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших только стандартную терапию

Все показатели (демографические характеристики, данные анамнеза, клиничко-функциональные показатели, данные об уровнях маркеров, проводимом лечении и другие) исходно и достигнутые через 3 месяца терапии, по которым группы пациентов с ТБА, у которых применялась стандартная терапия (высокие дозы ИГКС±ДДБА±ДДХЛ±АЛТП±СГКС), достигшие и не достигшие КЗР по снижению числа обострений значимо различались, отдельно оценивались как предикторы наступления КЗР с помощью ROC-анализа. Результаты ROC-анализа приведены в Таблице 6.7 ниже, показатели отсортированы по возрастанию уровня значимости p .

6.3.1. Модель 3.1. в группе стандартной терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с использованием базовых характеристик

Для оценки вероятности достижения КРЗ в группе стандартной терапии на основании исходных характеристик были использованы показатели 87 пациентов с ТБА, имеющих полные данные. Из них 25 (28,7%) достигли КРЗ через 1 год после начала терапии и 62 (71,3%) – не достигли.

Пошаговый регрессионный анализ (метод с включением) завершился на 2 шаге, ХИ-квадрат для предикторов равен 24,892 при 2 степенях свободы, $p=0,001$, что означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с достижением КРЗ. Коэффициент детерминации Нэйджелкерка $R^2=22,5\%$.

На первом шаге (наиболее значимая) была включена переменная – уровень FeNO, ppb – исходно; на втором – количество обострений за предшествующий год (n). Таблица 6.8 представляет информацию о каждой переменной в модели.

Таблица 6.7 - Предикторы достижения КЗР по снижению числа обострений у больных ТБА, получавших в течение 12 месяцев стандартную терапию

№	показатель	Площадь	Стд. ошибка	р	Асимптотический 95% Доверительный интервал		оценка качества предиктора	Примечание
					Нижняя граница	Верхняя граница		
1	FeNO, ppb – через 3 месяца	0,26	0,06	0,00	0,14	0,38	хорошее	значимый предиктор недостижения КЗР
2	FeNO, ppb – исходно	0,32	0,06	0,01	0,21	0,43	Удовл.	значимый предиктор недостижения КЗР
3	FeNO \geq 20 ppb – через 3 месяца	0,33	0,06	0,01	0,20	0,45	Удовл.	значимый предиктор недостижения КЗР
4	Госпитализаций в течение жизни по поводу обострений БА (n)	0,38	0,05	0,03	0,28	0,48	Удовл.	значимый предиктор недостижения КЗР
5	Обострений за предшествующий год, n	0,61	0,05	0,04	0,51	0,71	Удовл.	значимый предиктор достижения КЗР
6	Суточная потребность в КДБА – через 3 месяца	0,40	0,05	0,05	0,29	0,50	Удовл.	значимый предиктор недостижения КЗР
7	FeNO \geq 20 ppb - исходно	0,39	0,07	0,12	0,26	0,52	Удовл.	незначимый предиктор недостижения КЗР

Таблица 6.8 - Результат исследования взаимосвязи между наступлением КРЗ по снижению количества обострений ТБА и исходными характеристиками пациентов, получавших только стандартную терапию

Переменные в уравнении		Оценка параметра В	Стд. ошибка	ХИ-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, р	Отношение шансов (Exp(B))	95% Дов. интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 2	Количество обострений за предыдущий год, n	0,455	0,246	3,412	0,065	1,576	0,973	2,554
	FeNO, ppb	-0,047	0,021	5,067	0,024	0,954	0,916	0,994
	Константа	-0,753	0,668	1,272	0,259	0,471		

В этой модели исходный уровень биомаркера FeNO, ppb значимо связан ($p=0,024$) с достижением КРЗ через 1 год, при этом увеличение этого показателя на 1, после учета других предикторов, уменьшает риск благоприятного исхода на 4,6%.

Соответственно, была получена следующая формула с целью оценить вероятность благоприятного исхода (В3.1):

$$В3.1 = 1 / (1 + 2,72^{-(-0,753 + 0,455 * v5 - 0,047 * v2)});$$

где $v5$ – количество обострений за предшествующий год (n); $v2$ – FeNO, ppb исходно.

Полученная модель обладает точностью - 74,7%, имеет высокую специфичность при стандартном пороге отсечения – 95,2%, и низкую чувствительность - 24,0%. После введения данных пациента и решения уравнения возможно определение вероятности благоприятного исхода у пациента. При использовании метода бинарной логистической регрессии была построена математическая модель для оценки вероятности достижения КРЗ по снижению числа обострений у пациента в группе со стандартной терапией на основании исходных характеристик.

Методом ROC-анализа была выполнена прогностическая оценка полученной модели логистической регрессии.

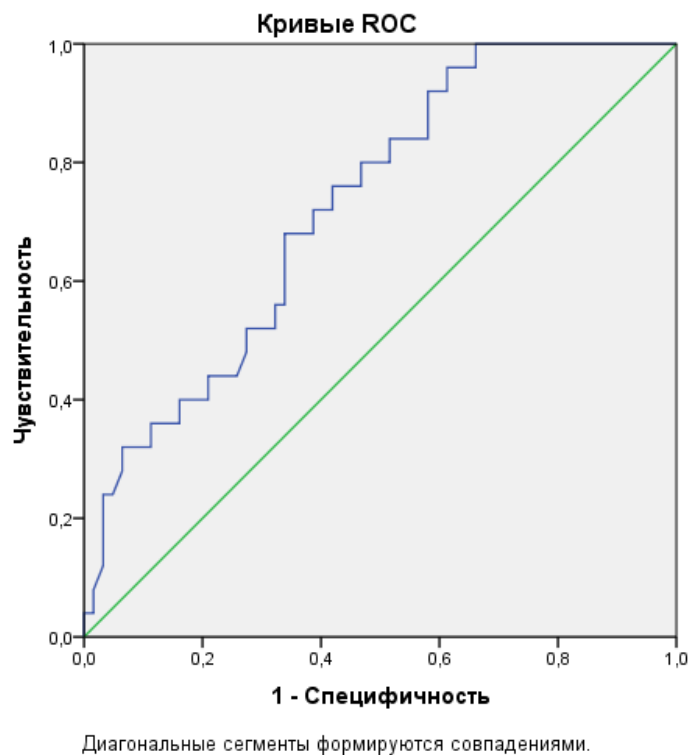


Рисунок 6.5 – ROC-кривая для модели 3.1. - благоприятного течения заболевания (с достижением КЗР по снижению числа обострений ТБА)

Для модели 3.1. рассчитанная площадь под ROC-кривой была равна 0,726 (0,617-0,835). При значениях 0,7-0,8 качество распознавания модели считается «хорошим». Анализ ROC-кривой дает возможность повысить специфичность данной модели посредством выбора иной точки отсечения (относительно точки отсечения=0,5, принимаемой по умолчанию). Например, при точке отсечения=0,332 модель приобретает чувствительность 68,0% и специфичность 66,1%.

6.3.2. Модель 3.2. в группе стандартной терапии больных с тяжелой бронхиальной астмой с использованием базовых характеристик и показателей через 3 месяца лечения

Для оценки вероятности достижения КЗР в группе стандартной терапии на основании исходных и полученных через 3 месяца характеристик были использованы показатели 87 пациентов, имеющих полные данные. Из них 25 (28,7%) достигли КЗР по снижению числа обострений ТБА через 1 год после начала терапии и 62 (71,3%) – не достигли.

Пошаговый регрессионный анализ (метод с включением) завершился на 3 шаге, ХИ-квадрат для предикторов равен 22,394 при 3 степенях свободы, $p < 0,0011$, что означает, что по крайней мере хотя бы один из предикторов связан с достижением КРЗ. Коэффициент детерминации Нэйджелкерка $R^2 = 32,5\%$.

На первом шаге (наиболее значимая) была включена переменная – $FeNO \geq 20$ ppb (0, 1) через 3 месяца; на втором – количество обострений за предшествующий год (n); на третьем - суточная потребность в КДБА – через 3 месяца.

Таблица 6.9, приведенная ниже, представляет информацию о каждой переменной в модели.

Таблица 6.9 - Результат исследования взаимосвязи между наступлением КЗР и показателями пациентов

Переменные в уравнении		Оценка параметра В	Стд. ошибка	ХИ-квадрат Вальда	Достигнутый уровень значимости, p	Отношение шансов (Exp(B))	95% Дов. интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 3	Обострений за предшествующий год, n	0,83	0,292	8,093	0,004	2,292	1,294	4,06
	Суточная потребность в КДБА – через 3 месяца	-0,319	0,120	7,035	0,008	0,727	0,574	0,92
	$FeNO \geq 20$ ppb через 3 месяца	-1,694	0,579	8,554	0,003	0,184	0,059	0,572
	Константа	-0,756	0,650	1,354	0,245	0,470		

Все отобранные показатели значимо связаны с достижением КРЗ. Таким образом, была получена формула для оценки вероятности благоприятного исхода (В3.2):

$$В3.2=1/(1+2,72^{-(-0,756+0,83*v5-1,694*v2-0,319*v6)});$$

где $v5$ – количество обострений за предшествующий год (n); $v2$ – FeNO, ppb через 3 мес; $v6$ – суточная потребность в КДБА через 3 месяца лечения.

Полученная модель обладает точностью - 78,2%, имеет высокую специфичность при стандартном пороге отсечения – 90,3%, и низкую чувствительность - 48,0%.

После введения данных пациента и решения уравнения возможно определить вероятность благоприятного исхода. Соответственно, посредством бинарной логистической регрессии создана математическая модель для оценки вероятности достижения КЗР по снижению числа обострений у пациентов в группе со стандартной терапией на основании исходных и полученных через 3 месяца показателей.

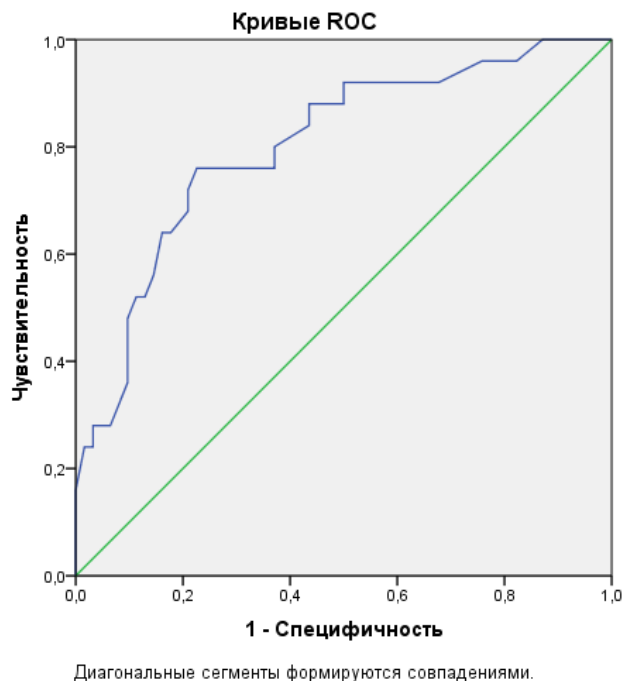


Рисунок 6.6 – ROC-кривая для модели 3.2. - благоприятного течения заболевания (с достижением КЗР по снижению числа обострений ТБА)

Методом ROC-анализа проводилась прогностическая оценка полученной модели логистической регрессии. Для модели 3.2. рассчитанная площадь под ROC-кривой составила 0,802 (0,699-0,905). При значениях площади 0,8-0,9 качество распознавания модели считается «очень хорошим».

Анализ ROC-кривой дает возможность повысить чувствительность существующей модели посредством выбора иной точки отсечения (относительно точки отсечения=0,5, принимаемой по умолчанию). В частности, при точке отсечения=0,299 модель будет иметь чувствительность 76,0% и специфичность 77,4%.

Таким образом, при использовании метода пошагового включения переменных в логистической регрессии, было выявлено, что наиболее значимым параметром, ассоциированным с достижением КЗР по снижению числа обострений ТБА через 12 месяцев в изучаемой популяции было количество обострений в течение предшествующего года. Данный показатель вошел во все приведенные модели, включая больных тяжелой астмой, получающих только стандартную, стандартную и дополнительную биологическую терапию, а также любой из изучаемых вариантов терапии.

Для пациентов с ТБА дополнительное применение ГИБТ повышает риск благоприятного исхода (т.е. достижения КЗР по снижению числа обострений) в 7,6 раз по сравнению с получающие только стандартную терапию [30]. Использование полученных через 3 месяца показателей (функции легких, биомаркеров воспаления, суточной потребности в КДБА) дополнительно к исходным характеристикам существенно повышает точность прогнозирования как для получающих только стандартную терапию, так и для пациентов с ТБА, в лечении которых дополнительно применяется ГИБТ [30].

ГЛАВА 7. ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И COVID-19

С целью оценить частоту возникновения и тяжесть течения COVID-19 у использовавших разные варианты терапии пациентов с тяжелой астмой, а также воздействие новой коронавирусной инфекции на течение ТБА, с мая 2020 года по июнь 2022 года включительно было проведено ретроспективное исследование в условиях одного специализированного центра. Девяносто девять больных ТБА в возрасте от 18 до 81 года были разделены на две группы (Таблица 6.1). Все пациенты получали стандартную терапию, включавшую высокие дозы ИГКС (100% случаев в обеих группах), ДДБА – 94% в первой группе и 90% во второй ($p > 0,05$), ДДХА – 52% и 49% ($p > 0,05$), АЛТП использовались в 32% и 12% случаев, соответственно ($p < 0,05$). Приверженность больных базисной терапии ИГКС в 1-й и 2-й группах составила 74% и 78% ($p > 0,05$).

У первой группы ($n=50$) дополнительно применялись препараты ГИБТ: омализумаб - 7 человек, меполизумаб – 14 человек, бенрализумаб – 12 человек и дупилумаб – 17 человек. Семнадцать больных использовали препараты МАТ более трех месяцев и до 2 лет, тридцать три пациента - от двух до пяти лет и более. Вторая группа ($n=49$) получала стандартное лечение без ГИБТ [40].

Данные о перенесенной новой коронавирусной инфекции и о вакцинации против COVID-19 были получены при очных визитах, а также при дистанционных контактах (с использованием телефона и различных мессенджеров), - из медицинской документации пациентов, включая выписные документы из стационаров, амбулаторные карты, результаты анализов, консультативные заключения и прочее. Контроль БА оценивался при помощи вопросника ACQ-5 исходно, а также через 30-90 дней после перенесенного COVID-19.

Две трети больных ТБА составили пациенты женского пола (65%), преимущественно старше 50 лет (Таблица 7.1), которые переносили, в среднем, около 2 обострений тяжелой астмы на протяжении последние 12 месяцев.

Таблица 7.1 - Характеристика пациентов с ТБА, включенных в исследование по изучению частоты и тяжести течения COVID-19

Показатель	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=49)	p ₁₋₂
Пол (мужчины/ женщины), %	37/63	31/69	0,425
Возраст, годы	52±2 (18-78)	57±2 (33-81)	0,056
ИМТ, кг/м ²	28,6±0,7 (19,5-39,5)	29,5±0,9 (15,7-47,8)	0,612
Длительность астмы, годы	20±2 (1-59)	18±2 (1-51)	0,437
Возраст, когда астма стала тяжелой, лет	44±2 (5-71)	54±2 (31-80)	0,005
Число тяжелых обострений БА в течение предшествующего года, n	2,7± 0,3 (1-11)	1,7±0,1 (0-4)	0,001
Контроль астмы, средний балл ACQ-5	3,0±0,2 (0-5,4)	2,3±0,1 (0,2-4,0)	0,009
ОФВ ₁ , % должного	55±3 (26-109)	56±2 (18-110)	0,245
Стойкая утрата трудоспособности, %	43	44	0,940
Курение в настоящее время, %	20	31	0,092
Курение ранее, %	36	27	0,092
ИКЧ, пачко-лет	25± 4(1,5-80)	31±4 (0,5-80)	0,363

Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, качественные показатели – в виде частот. Т-тест использовался для определения статистических различий средних при сравнениях в двух группах. Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона

Аллергический фенотип ТБА был подтвержден в 62% случаев и наиболее частым причинно-значимым аллергеном были клещи домашней пыли (69%). У больных отмечены низкие показатели функции легких (средний ОФВ₁ составил 55% от должного), в $\frac{3}{4}$ случаев (76%) выявлена ФО ДП. У значительной части пациентов (в 43% случаев) была признана стойкая утрата трудоспособности. До инициации биологической терапии у больных первой группы (Таблица 7.1) отмечалось больше обострений (2,7 и 1,7, $p < 0,001$), они имели более низкий контроль астмы согласно среднему баллу вопросника ACQ-5 (3,0 и 2,3, $p < 0,01$) и у них чаще формировалась зависимость от СГКС (32% и 4%, $p < 0,001$), чем у пациентов второй группы. При фенотипировании больных ТБА атопия была подтверждена у 62% в 1-й группе и у 61% - во 2-й ($p > 0,05$), аспириновая астма

определялась в 20% и 16% случаев ($p > 0,05$), астма с ФО - у 75% и 78% ($p > 0,05$), в сочетании с ожирением - у 38% и 41% ($p > 0,05$), одновременное наличие БА и ХОБЛ у одного пациента отмечены у 24% и 33% ($p > 0,05$), соответственно [40].

В период проведения исследования новую коронавирусную инфекцию перенесли 66% больных 1-й группы и 63% ($p > 0,05$) во 2-й группе (Рисунок 7.1). Количество зафиксированных эпизодов болезни составляло от одного до трех и не различалось в обеих группах. У применявших ГИБТ больных ТБА госпитализация в связи с тяжелым течением COVID-19 требовалась реже (24%), чем у пациентов, которые применяли только стандартную терапию (45%, $p < 0,05$).

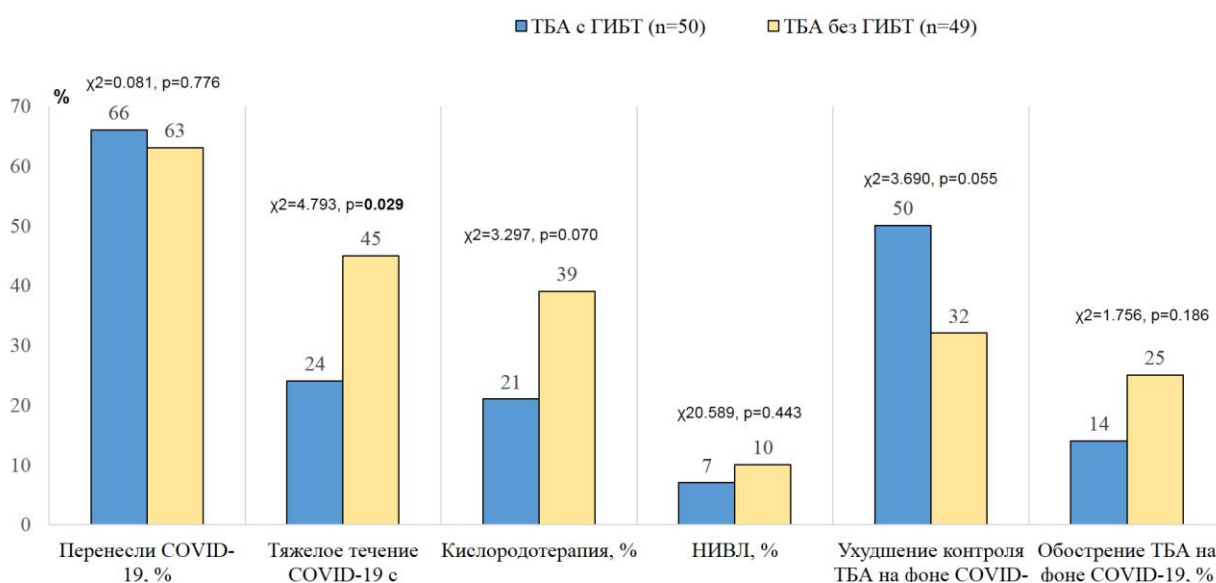


Рисунок 7.1 - Больные ТБА в период пандемии COVID-19 (2020-2022 гг.)

В стационарах больным проводилась следующая респираторная поддержка: кислородотерапию получали 21% в 1-й группе и 39% - во 2-й ($p < 0,05$), неинвазивную вентиляцию легких - 7% и 10%, соответственно ($p > 0,05$). Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась у одного больного с сочетанием ТБА и ХОБЛ из второй группы (применявших только стандартную терапию), который впоследствии скончался из-за развившихся осложнений COVID-19 [40].

Согласно результатам КТ органов грудной клетки, частота поражения легочной ткани достигала 32% в 1-й группе и 33% во 2-й ($p > 0,05$). Рассчитанный объем поражения легких (по данным КТ) составлял, в среднем, 13% среди больных ТБА, дополнительно получавших ГИБТ (от 5% до 60%), и 20% (от 2% до 76%) у пациентов, получавших только стандартную терапию ($p > 0,05$). Скончались в результате развившихся осложнений COVID-19 по одному пациенту из 1-й и 2-й групп. Оба умерших пациента были мужского пола и у них, помимо ТБА, ранее были диагностированы сопутствующая ХОБЛ, ожирение и декомпенсированный сахарный диабет, а также сердечно-сосудистые заболевания (включая ишемическую болезнь сердца). Непосредственной причиной смерти больного из первой группы явилась массивная тромбоэмболия легочной артерии, прогрессирующая дыхательная недостаточность привела к летальному исходу у пациента из второй группы.

На фоне переносимой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у больных ТБА встречались многократно описанные в литературе поражения сердечно-сосудистой системы (включая острые нарушения мозгового кровообращения и транзиторные ишемические атаки, тромбозы сосудов нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии, а также повышение/ понижение системного артериального давления); центральной нервной системы (включая нарушения обоняния, зрения, снижение слуха, цефалгии, астения и прочее); поражения желудочно-кишечного тракта (часто диарея, обострение хронического панкреатита); также встречались нарушения других органов и систем, – без достоверных различий между описываемыми группами пациентов.

Значимых отличий между лекарственными препаратами, которые применялись по поводу новой коронавирусной инфекции в 1-й и 2-й группах у больных ТБА, не было отмечено: противовирусная терапия использовалась в 68% и 78% случаев ($p > 0,05$), антибактериальная терапия – в 36% и 53% ($p > 0,05$), СГКС вводились в 37% и 28% ($p > 0,05$), антицитокиновая терапия (тоцилизумаб и др.) – в 4% и 13% случаев ($p > 0,05$), соответственно. У подавляющего большинства пациентов с тяжелой астмой применение базисной терапии и ГИБП при

возникновении COVID-19 не прекращалось (исключая период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии).

У половины (50%) больных 1-й группы и у трети (32%, $p > 0,05$) пациентов 2-й группы после перенесенной новой коронавирусной инфекции было выявлено клинически значимое ухудшение контроля симптомов астмы (повышение среднего балла ACQ-5 на $\geq 0,5$ балла). Развитие тяжелых обострений ТБА в связи с COVID-19 наблюдалось в 14% случаев у больных с дополнительной ГИБТ и у четверти (25%) пациентов, получавших только стандартную терапию ($p > 0,05$) [40].

Вакцины против инфекции, вызванной SARS-CoV-2, ранее получили 61% пациентов 1-й группы и 66% больных из 2-й ($p > 0,05$). Для первичной вакцинации пациентов преимущественно применялся препарат «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V», «Спутник Лайт»); трое больных использовали «ЭпиВакКорону», один пациент был привит вакциной «КовиВак». Для повторных вакцинаций применялся «Гам-КОВИД-Вак». Среди больных ТБА с ГИБТ новой коронавирусной инфекцией болели 60% привитых и 82% невакцинированных ($p > 0,05$). В группе пациентов, получавших только стандартную терапию, COVID-19 был отмечен у 55% привитых и 72% ($p > 0,05$) не привитых.

Выявлено, что заболеваемость инфекцией SARS-CoV-2 была связана с возрастом больных ($r = 0,224$, $p < 0,05$), наличием зависимости от постоянного приема СГКС ($r = 0,322$, $p < 0,05$) и перенесенными в течение жизни заболеваниями дыхательной системы: пневмониями, частыми затяжными бронхитами, туберкулезом легких и другое ($r = 0,213$, $p < 0,05$) (Таблица 7.2). Отрицательная корреляция определялась между частотой возникновения COVID-19 и имеющимся атопическим дерматитом ($r = -0,424$, $p < 0,05$), наличием сенсibilизации к пыльце ($r = -0,280$, $p < 0,05$) и отягощенной в плане аллергических заболеваний наследственностью ($r = -0,256$, $p < 0,05$). Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции коррелировало с более старшим возрастом пациентов ($r = 0,452$, $p < 0,05$), курением когда-либо ($r = 0,282$, $p < 0,05$) и наличием сопутствующей ХОБЛ ($r = 0,326$, $p < 0,05$) [40].

Таблица 7.2 - Выявленные связи между заболеваемостью, тяжестью течения COVID-19 и клиническими характеристиками больных ТБА (коэффициент корреляции Спирмена, $p < 0,05$)

Признак	Заболеваемость COVID-19	Амбулаторное лечение (нетяжелое течение)	Стационарное лечение (тяжелое течение)	Лечение в ОРИТ (крайне тяжелое течение)
Возраст, годы	0,227	-0,298	0,306	0,452
Длительность БА, годы	-	-	-0,278	-0,313
Анамнез курения	-	-0,280	0,263	0,282
Высшее образование	0,214	-	-	-
ИГКС, суточная доза мкг БДП	-	0,256	-	-
Зависимость от СГКС	0,322	-	-	-
Сопутствующая ХОБЛ	-	-	0,281	0,326
Наследственность, отягощенная по аллергическим заболеваниям	-	-	-0,256	-
Атопический дерматит в детстве	-0,216	-0,416	0,267	0,298
Атопический дерматит во взрослом возрасте	-0,424	-0,707	0,612	0,583
Сенсибилизация к пыльце растений	-	-	-0,280	-
Наличие в анамнезе ранее перенесенных заболеваний дыхательной системы	0,213	-	-	-

Соответственно, проводимая ГИБТ при ТБА не увеличивала риск возникновения COVID-19 и его тяжелого течения. Наличие зависимости от СГКС было связано с возникновением инфекции, вызванной SARS-CoV-2, но не способствовало ее более тяжелому протеканию. После перенесенного COVID-19 у значительной части пациентов с тяжелой астмой отмечалось снижение контроля заболевания и примерно у 1/5 больных развились обострения ТБА.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Тяжелое течение БА встречается в 3-10% случаев. Как и БА в целом, тяжелая астма гетерогенна, при этом ее отдельные фенотипы и эндотипы у больных в РФ изучены недостаточно. У значительной доли пациентов с ТБА, несмотря на проводимое лечение с помощью высоких доз ИГКС и других контролирующих препаратов (включая СГКС у некоторых больных), продолжают развиваться тяжелые обострения, происходит ускоренное снижение функции легких, существенно страдает КЖ и возрастает риск смерти. Для эффективного лечения эти больные нуждаются в персонализированной терапии, в том числе с использованием нового класса препаратов - генно-инженерной биологической терапии, - что требует определения эндотипа и фенотипа заболевания с помощью биомаркеров воспаления дыхательных путей в условиях специализированного центра. Изучение предикторов эффективности биологической терапии и тщательный отбор пациентов для назначения препаратов моноклональных антител обусловлены потребностью оптимизировать затраты системы здравоохранения и общества в целом для последующего снижения бремени тяжелой астмы.

Целью настоящей работы было изучение клинических характеристик и механизмов развития тяжелой бронхиальной астмы для совершенствования диагностики и проведения дифференцированного лечения.

Поставленная цель предусматривала решение следующих задач:

1. Оценить частоту и особенности различных фенотипов ТБА по сравнению с БА легкого и средней тяжести течения.
2. Изучить стабильность фенотипов ТБА в процессе длительного наблюдения.
3. Оценить частоту эндотипов ТБА на основании исследования маркеров Т2-воспаления дыхательных путей (эозинофилы периферической крови, оксид азота выдыхаемого воздуха, наличие сенсibilизации к ингаляционным аллергенам).

4. Изучить уровень различных маркеров Т2-воспаления дыхательных путей при различных фенотипах и их динамику в процессе лечения пациентов с ТБА ингаляционными глюкокортикоидами/ длительно действующими β 2-адреномиметиками/ холинолитиками и иммунобиологическими препаратами, а также после отмены последних.

5. Оценить влияние биологической терапии (анти-IgE, анти-ИЛ-5/ИЛ5R, анти-ИЛ-4/-13) на клинико-функциональное состояние больных ТБА в ходе длительного проспективного наблюдения.

6. Выявить предикторы ответа на иммунобиологические препараты у пациентов с ТБА.

7. Оценить особенности течения ТБА в период пандемии COVID-19 при назначении различной терапии.

В условиях реальной клинической практики была определена частота, изучены свойства и стабильность различных фенотипов ТБА наряду с встречаемостью, клиническим значением и динамикой маркеров Т2-воспаления (эозинофилы периферической крови, оксид азота выдыхаемого воздуха, наличие сенсibilизации к ингаляционным аллергенам) при тяжелой астме в процессе лечения стандартной терапией, а также при дополнительном лечении биологической терапией и после ее прекращения. Оценивалось влияние препаратов моноклональных антител (анти-IgE, анти-ИЛ-5, анти-ИЛ-4/-13) на клинико-функциональное состояние больных ТБА в ходе длительного наблюдения и определялись предикторы их эффективности. Изучались особенности течения тяжелой астмы в период пандемии COVID-19, в том числе у больных, получавших биологическую терапию.

При оценке клинических характеристик пациентов с астмой было выявлено, что при любой тяжести течения болезни, в том числе и тяжелой, преобладали женщины, но сочетание ТБА с ХОБЛ чаще встречалось у мужчин. Средний ИМТ был повышен во всех группах пациентов с астмой, наиболее высокое значение этого показателя отмечено при ТБА. При тяжелой астме диагноз ставился позже, чем при нетяжелой. Среднее количество перенесенных в течение

предшествующего года тяжелых обострений у больных ТБА составило 2,0 и примерно у 2/3 пациентов было зарегистрировано 2 и более обострений за год. Частота стойкой утраты трудоспособности была наименьшей при нетяжелой БА и максимальной – при сочетании ТБА и ХОБЛ. Показатели качества жизни и контроля астмы были значимо хуже при тяжелом течении астмы, отсутствие контроля (АСQ5 $\geq 1,5$ балла) отмечено у 83% больных ТБА. Примерно половина пациентов с ТБА имели анамнез курения когда-либо и значительная их часть (более 20%) являлись активными курильщиками в период проведения исследования. Сопутствующая ХОБЛ при тяжелой астме встречалась намного чаще (27%), чем при нетяжелой (2%). Наиболее низкие показатели функции легких отмечены при сочетании ТБА с ХОБЛ, при изолированной тяжелой астме и при нетяжелой БА показатели ОФВ₁ были значимо выше. Частота ФО ДП была существенно больше при ТБА (70%), чем при нетяжелой БА. Встречаемость значимых сопутствующих заболеваний, способных ухудшать контроль астмы, была выше при тяжелой течения, чем при БА легкого и среднетяжелого течения, - таких как полипоз носа (41% и 30%) и ГЭРБ (23% и 14%, соответственно).

При сравнении полученных данных с результатами национального многоцентрового исследования больных с тяжелой астмой «НАБАТ» обращает на себя внимание тот факт, что до 80% больных на фоне лечения фиксированной комбинацией ИГКС/ДДБА (включая высокодозную терапию) в 2004 году достигали контроля; в настоящей же работе более 80% пациентов контроля не имели [4]. Представляется, что эти принципиальные отличия связаны с тем, что в нашей работе использовались показатели больных ТБА в реальной клинической практике, а в проект «НАБАТ» не включались больные старше 60 лет, с отношением ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,70 после ингаляции бронхолитика (которые могут соответствовать фенотипу БА с ФО ДП), при отрицательной пробе с бронхолитиком (однако прирост по ОФВ₁ $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл не всегда выявляется у больных ТБА), а также имевшие значимые сопутствующие заболевания, в том числе ХОБЛ; не были обозначены фенотипы астмы и статус курения. В повседневной практической работе врачам нередко требуется проводить лечение

больным пожилого и старческого возраста, курящим и/или при сочетании с ХОБЛ, либо имеющим значимые коморбидные заболевания и состояния.

Результаты наблюдательного неинтервенционного исследования Российского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, опубликованные в 2022 году, критерии включения в который были сопоставимы с использованными в настоящей работе, также показали преобладание лиц женского пола (65%), средний возраст больных около 60 лет и отсутствие контроля ТБА у 83,3% пациентов; у 53% отмечалось 1 и более обострений БА за год [6]. Сходные данные ранее были получены при изучении патофизиологических и клинических характеристик тяжелой астмы в европейском многоцентровом когортном исследовании ENFUMOSA и в выполненном в США исследовании SARP (Severe Asthma Research Programme I, II и III), которые показали, что пациенты с тяжелой астмой были старше, имели более длительный стаж болезни по сравнению с нетяжелой БА, выраженные дневные симптомы, частые и тяжелые обострения; у них выявлялись низкие показатели функции легких, нередко с неполной обратимостью обструкции после пробы с бронхолитиком, а также более низкие показатели контроля и КЖ [122,186].

Наши больные ТБА были старше (средний возраст 55 лет), чем в странах Европы (средний возраст 42 года), имели сопоставимо повышенные значения ИМТ, но при этом качество их жизни, контроль симптомов и показатели функции легких были значительно ниже [16, 18, 41]. В определенной степени это может быть объяснено недостаточной приверженностью пациентов к базисной терапии ИГКС, а также высокой частотой курения и наличием сопутствующей ХОБЛ примерно у четверти наших больных. Сходные данные о более высоком ИМТ и более низкой функции легких при сочетании БА и ХОБЛ приводятся в систематическом обзоре и метаанализе, включившем 11 статей и более 10000 пациентов [384]. При сравнении с нашими данными пациенты с ТБА, включенные в европейское исследование U-BIOPRED, за последние 12 месяцев переносили больше (в среднем, 2,5) обострений астмы по сравнению с нетяжелым течением болезни (в

среднем, 0,4 обострения), у них чаще выявлялись назальный полипоз и ГЭРБ; также отмечались более высокие уровни тревожности и депрессии [126].

В нашей выборке больных положительный атопический статус реже подтверждался при ТБА, чем при нетяжелой БА. Это может быть связано с возрастом больных и неоднократно описывалось в ранее опубликованных работах [132, 339]. Частота сопутствующего атопического дерматита у взрослых пациентов с обструктивными заболеваниями легких была наибольшей при ТБА (7%) по сравнению с нетяжелой БА (2%) и ХОБЛ (1%), что оказалось несколько ниже, чем по данным, например, бельгийского регистра больных с тяжелой астмой [208]. Интересные данные были получены в США в исследовании SARP. В этой когорте изучалось влияние возраста на тяжесть и фенотипические характеристики астмы. Получено, что дети с ТБА, по сравнению с имевшими нетяжелый вариант болезни, больше страдали от выраженных симптомов и частых обострений астмы, но масса тела, значения постбронходилатационной функции легких и биомаркеры воспаления не различались. С увеличением возраста пациентов, в когорте тяжелой астмы начинали преобладать женщины, реже выявлялась сенсibilизация к аллергенам и ниже был уровень ЭОЗ. Наибольшее число включенных в когорту ТБА составили люди среднего возраста, с более высоким ИМТ и выраженным ограничением воздушного потока, более высокими эозинофилами крови, но менее частой сенсibilизацией к аллергенам, чем при нетяжелой астме, и с вариабельностью T2-воспаления [88].

При оценке частоты аллергии к распространенным ингаляционным аллергенам среди наших больных при ТБА по сравнению с нетяжелой астмой значимо чаще встретилась сенсibilизация к клещам домашней пыли и к плесневым грибам [16, 18, 41]. Аллергия к клещам домашней пыли, наряду с непереносимостью аспирина и длительностью астмы более 10 лет, являлась независимым предиктором тяжелого течения заболевания в когорте пациентов в Польше [70]. В течение последних десятилетий установлено, что БА с микогенной сенсibilизацией связана с худшим контролем симптомов астмы, часто имеет тяжелое течение и резистентна к высоким дозам стероидов, также для нее

характерно более раннее начало болезни [119, 270]. При наличии сенсibilизации к *Aspergillus spp* у больных астмой по сравнению с теми, кто ее не имел, отмечались более низкие показатели функции легких, более высокая потребность в базисной терапии и большая частота обострений [29].

Близким по дизайну к настоящей работе представляется выполненное в Дании и Швеции в условиях реальной клинической практики поперечное исследование BREATHE, включившее, в числе прочих, 859 пациентов с астмой, 271 больных ХОБЛ и 126 человек с сочетанием астмы и ХОБЛ [128]. Было получено, что у больных астмой чаще встречался дебют заболевания в детстве, атопический дерматит и АР, чем у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ и изолированной ХОБЛ. Уровни FeNO были выше при БА и ее сочетании с ХОБЛ, чем при ХОБЛ (18 ppb и 16 ppb против 12,5 ppb, $p < 0,001$), также как и эозинофилия мокроты (1,5% и 1,5% против 0,75%, соответственно, $p < 0,001$), тогда как нейтрофилия мокроты была выше (39,3 и 43,5% против 66,8%, $p < 0,001$) при изолированной ХОБЛ [128]. В США с целью выявления различий между БА, ХОБЛ и их сочетанием было проведено популяционное поперечное исследование, в которое вошли 1609 больных астмой и 479 больных ХОБЛ, а также 299 участников с их сочетанием [206]. Выявлено, что при одновременном наличии астмы и ХОБЛ у пациента статус здоровья был хуже, а бремя болезни выше, а также выявлялось больше коморбидных заболеваний и состояний, чем при астме и ХОБЛ по отдельности. Когда сочетание БА и ХОБЛ сопоставили с изолированной астмой методом парных сравнений, то выявили более низкие показатели ОФВ₁ (82,1% и 88,0%, $p=0,017$) и больше перенесенных тяжелых приступов в течение предшествующего года (49,8% и 38,4%, $p<0,001$). При сравнении перекреста астмы и ХОБЛ с изолированной ХОБЛ отмечена большая доля пациентов со сниженным менее 80% должного ОФВ₁ (52,1% против 30,8%; $p=0,003$) и большее число участников с ЭОЗ \geq 400 кл/мкл (16,9% против 9,5%, $p=0,007$) и даже выше, чем при астме (6,7%, $p=0,014$) [206].

В настоящей выборке были получены сходные данные по частоте сопутствующих Т2-заболеваний и соотношению уровней FeNO между пациентами

с астмой, ХОБЛ и сочетанием БА и ХОБЛ. У наших больных показатели функции легких были значительно ниже, чем в цитируемых работах, но при сочетании БА и ХОБЛ также отмечались более низкие значения $ОФВ_1$ по сравнению с астмой и большее число обострений, чем при ХОБЛ. Снижение количества переносимых в течение года обострений при лечении пациентов с БА и ХОБЛ признается самым важным клиническим исходом и является первичной конечной точкой в большинстве клинических исследований. При развитии обострений их своевременная диагностика и адекватное лечение способствуют улучшению прогноза для каждого конкретного больного [140, 162, 185, 354].

Соответственно, при сочетании астмы и ХОБЛ, двух хронических заболеваний дыхательной системы, бремя болезней оказывается выше, чем при каждой из этих нозологий изолированно и поэтому представляется важным раннее выявление таких пациентов с целью своевременного назначения соответствующей терапии [206].

При сопоставлении полученных в настоящей работе данных с ранее опубликованными результатами исследований также были выявлены более низкие показатели спирометрии у курильщиков с ТБА (в том числе и при отсутствии ХОБЛ) по сравнению с некурящими. Курение при БА является одним из важных факторов, которые влияют на развитие симптомов и усиливают их выраженность, а также снижают эффективность проводимого лечения [237].

В связи с тем, что в национальное многоцентровое исследование больных с тяжелой астмой «НАБАТ» (2004 год) не включались больные старше 60 лет, представлялось актуальным провести сопоставление характеристик пациентов с ТБА до 60 лет и старше. Было выявлено, что у более молодых больных заболевание возникало раньше, протекало с большим количеством обострений и ежедневной потребностью в КДБА). У них чаще наблюдался атопический вариант и сопутствующие атопические заболевания (АР, атопический дерматит), но при этом профили маркеров Т2-воспаления значимо не различались. Возможно, это связано с сопоставимой частотой ГЗТБА и применения ГИБТ в этих возрастных группах.

При сопоставлении показателей спирограммы до пробы с бронхолитиком относительные значения (% от должного) для $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и $МОС_{50}$ значимо не различались, тогда как абсолютные показатели были ниже у пожилых, что представляется вполне логичным, поскольку известно, что с течением времени потоковые показатели снижаются. В ходе 5-летнего наблюдения за показателями функции легких мы получили, что при тяжелой астме, особенно в сочетании с ХОБЛ, снижение $ОФВ_1$ происходит быстрее, чем при нетяжелой астме и изолированной ХОБЛ, что, как известно, является предиктором риска будущих тяжелых обострений и ухудшения контроля астмы [216]. Соответственно, регулярное исследование показателей спирометрии у больных ТБА является крайне важным для оптимизации лечения у больных с низкими показателями функции легких, поскольку это оказывает непосредственное влияние на дальнейшие исходы, включая риск развития повторных тяжелых обострений и смерти от астмы [368].

Частота положительной пробы с бронхолитиком была выше у более молодых пациентов с ТБА и, вероятно, частично вследствие этого и абсолютные, и относительные постбронхолитические уровни $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и $МОС_{50}$ были ниже у более старших больных. У пациентов старше 60 лет была выше частота ФО, что представляется результатом нескольких процессов: естественного старения легкого, длительного течения ТБА и происходящего вследствие этого ремоделирования ДП, а также отражением более длительного стажа курения, более высокого ИКЧ и более частого наличия сопутствующей ХОБЛ.

КЖ оценивалось по вопроснику SGRQ для оценки респираторной функции. Общие баллы не различались у пациентов с ТБА до и после 60 лет, но при оценке SGRQ шкалы «Активность» она оказалась хуже у более пожилых пациентов, что, вероятно, связано с большим грузом коморбидных заболеваний и худшими показателями функции легких.

ТБА гетерогенна и при ней могут быть выделены различные фенотипы, часть из которых в настоящее время хорошо охарактеризована (например, атопическая

астма, эозинофильная астма), другая часть требует дальнейшего изучения (например, БА с ФО ДП) [44, 133, 208, 379].

В настоящей работе при ТБА по сравнению с БА легкой и средней степени тяжести реже встречался атопический фенотип, но намного чаще выявлялись аспириновая и гормонозависимая астма, астма с ФО ДП и сочетанием с ХОБЛ.

Атопический фенотип преимущественно являлся стабильным, но среди обследованных в рамках данной работы пациентов с ТБА часть больных (19%) в течение 5-летнего наблюдения изменила атопический статус с положительного на отрицательный. Данный факт в определенной степени может быть связан с возрастом пациентов: средний возраст в данной выборке аллергической ТБА составил 55 лет, а согласно имеющимся данным частота атопии в популяции снижается в возрасте старше 50 лет [132, 339]. Стабильность атопического фенотипа представляется прогностически более благоприятной, так как у больных ТБА с изменившимся атопическим статусом отмечалось ускоренное снижение функции легких и худший контроль астмы через 5 лет. Сходные данные имеются в опубликованной литературе. Например, в работе Boudier после проведения кластерного анализа трех когорт больных с различными фенотипами БА было показано, что при неаллергическом фенотипе симптомы с течением времени усиливаются больше, чем при аллергическом [346].

Особый практический интерес представляют больные БА с наличием ФО, поскольку у них нередко, исходя из результатов спирометрического обследования, диагностируется ХОБЛ (порой даже при отсутствии анамнеза курения), а неправильно установленный диагноз влечет за собой неправильное лечение. По своим клиническим и функциональным особенностям астма с ФО действительно может напоминать ХОБЛ. Имеющиеся различия между ними определяются тем, что снижение $ОФВ_1$ при ХОБЛ ассоциировано, в основном, с нейтрофильным воспалением ДП, уменьшением диффузионной способности легких и развитием эмфиземы. При БА с фиксированной бронхиальной обструкцией уменьшение показателей легочной функции, преимущественно связывается с эозинофильным воспалением ДП, которое проявляется высоким содержанием эозинофилов в

индуцированной мокроте и повышением уровня FeNO, а развитие эмфиземы легких для этого фенотипа нехарактерно. Соответственно, при исследовании диффузионной способности легких (в настоящей работе не проводилось) и применении методов современной имидж-диагностики, включая КТ органов грудной клетки (использовалось в данной работе), представляется возможным разделить БА с ФО, ХОБЛ и сочетание БА с ХОБЛ в сложных для диагностики случаях.

В настоящем исследовании было получено, что ФО ДП присутствует у 7% больных легкой астмой, 36% среднетяжелого течения и 60% пациентов с ТБА. Эти данные сопоставимы с результатами систематического обзора и мета-анализа 18 работ, который был опубликован Zhang L. и соавторами в 2016 году и согласно которому частота ФО составила 16% при нетяжелой БА и 54% при тяжелой [321]. Встречаемость персистирующей обструкции ДП в исследовании TENOR среди более чем тысячи больных с тяжелой или трудной для лечения астмой также составила 60% [322].

Среди обратившихся в специализированные клиники 170 пациентов с БА примерно у 1/3 (35%) определялась ФО, при этом почти 3/4 больных с ФО (72%) страдали тяжелой астмой, а у пациентов без фиксированной бронхиальной обструкции тяжелое течение астмы отмечено в 4,5% случаев [290]. В нашей работе было получены сходные результаты: из всех пациентов с БА около трети (31%) имели ФО. При наличии персистирующей обструкции ДП частота ТБА составила 39%, а при ее отсутствии - 11%. У больных астмой при имевшейся сопутствующей ХОБЛ, когда у всех пациентов имелась ФО, частота ТБА составляла 77%. Возникновение ФО при астме преимущественно связывают с формированием ремоделирования ДП, которое может развиваться у части больных, несмотря на проводимую базисную терапию ИГКС [340].

В систематическом обзоре, при анализе персистирующей обструкции у детей и взрослых с БА (Zhang L. и соавторы, 2016 г.), было установлено, что к факторам повышенного риска ФО при БА относятся мужской пол пациентов (отношение шансов (OR) 2,22), курение (OR 2,22) и высокий уровень FeNO (OR 2,16) [321]. В

настоящей работе в выборку включались только взрослые пациенты, женский пол преобладал среди больных с наличием или отсутствием ФО и с этим может быть связано то, что не было обнаружено влияния пола на риск формирования ФО. По нашим данным наиболее значимыми факторами риска развития ФО у пациентов с БА были неконтролируемое течение астмы (OR 7,3), дебют астмы в возрасте до 25 лет (OR 1,6), наличие сенсibilизации к клещам домашней пыли (OR 1,8), воздействие пассивного курения (OR 6,5) и перенесенные ранее пневмонии (OR 3,0).

В настоящей работе получено, что при наличии ФО пациенты были старше и длительность БА больше, что согласуется с опубликованными данными ряда исследований [282, 322]. Среди ранее выявленных факторов риска выявления ФО также были африканская раса, дебют астмы во взрослом возрасте и переносимость НПВС [109, 194, 322]. В исследования COREA показано, что при ТБА развитие ФО было связано с длительностью астмы, интенсивностью курения и отсутствием риносинусита. Число обострений, частота атопии и содержание клеток воспаления в индуцированной мокроте не отличались при наличии/отсутствии персистирующей обструкции ДП [322]. С другой стороны, работа ten Brinke с соавторами (2001 г.) показала, что эозинофилия индуцированной мокроты являлась единственным независимым от возраста и длительности астмы фактором риска ФО (OR 8,9) среди обращавшиеся к респираторным специалистам некурящих амбулаторных пациентов с БА [194].

Данные о влиянии активного курения на развитие ФО при БА неоднозначны. В длительном проспективном исследовании Vonk J. и соавторов (2003 г.), в которое были включены 228 подростков и молодых взрослых с астмой, через 21-33 года (в среднем, через 26 лет) курение не являлось значимым фактором риска возникновения необратимой обструкции ДП, критериями которой являлись $ОФВ_1 < 80\%$ от должного и обратимость $< 9\%$ в пробе с бронхолитиком [323]. В работе Vumbacea D. больные БА с персистирующей обструкцией ДП и без нее не различались по анамнезу курения, а также по частоте выявленной атопии, числу госпитализаций, качеству жизни SGRQ и объему применяемой терапии (ИГКС или

пероральных ГКС), но наличие ФО сопровождалось большей выраженностью воспаления и структурных изменений легких, обнаруживаемых при КТ [282]. Согласно данным авторов, у больных БА при отсутствии сопутствующей ХОБЛ, обнаруживаемая ФО была связана с воздействием и длительностью не активного, а пассивного курения. При сочетании БА и ХОБЛ у 100% больных присутствовала ФО и значение постбронходилатационного отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ было ассоциировано с активным курением и величиной ИКЧ. Следует отметить, что критерием включения в данное исследование был возраст ≥ 18 лет, сочетание БА с ХОБЛ изучалось отдельно, и это может быть причиной выявляемых различий.

В данной работе было получено, что присутствие ФО у больных БА сопровождается более высоким уровнем FeNO и эти результаты согласуются с данными опубликованного в 2016 году систематического обзора и мета-анализа, посвященного факторам риска необратимой обструкции ДП [321]. Тем самым подтверждается значимая роль эозинофильного воспаления в формировании ремоделирования ДП и ФО при БА, о чем неоднократно сообщалось ранее [52, 197, 336].

Было выявлено, что наиболее хороший контроль симптомов был при астме без ФО, а наиболее плохой контроль отмечался при одновременном наличии у пациента БА и ХОБЛ. БА с ФО, соответственно, по уровню контроля занимала промежуточное между ними положение. В настоящее время признается, что при наличии ФО астма часто имеет тяжелое и плохо контролируемое течение [45, 322, 340]. При выявлении ФО показатели КЖ по шкале активности SGRQ у наших больных астмой были хуже, и самыми низкими они становились при сочетании БА и ХОБЛ.

В нашей работе показано, что при наличии ФО встречаемость положительной пробы с бронхолитиком и величина прироста $ОФВ_1$ после пробы у пациентов с БА были выше, чем при ее отсутствии. Более высокий риск выявления ФО был отмечен при длительном применении СГКС, при использовании высоких дозы ИГКС и частом применении препаратов «скорой помощи». В исследовании C.S. Ulrik и V. Backer (1999 год) в ходе 10-летнего наблюдения за исходно имевшими обратимую

обструкцию ДП 92 некурящими пациентами также было определено, что персистирующая обструкция ДП чаще возникала у длительно получавших пероральные ГКС пациентов с БА ($p=0,009$) и у имевших более высокий прирост $ОФВ_1$ при выполнении пробы с бронхолитиком ($p=0,002$) [372]. В проспективном 5-летнем исследовании Contoli M. (2010 год) было продемонстрировано, что выявление ФО у больных астмой сопровождалось сопоставимым с отмечаемым при ХОБЛ и ускоренным по сравнению с обратимой обструкцией темпом снижения $ОФВ_1$. Наиболее высокая частота обострений отмечалась у больных БА с ФО и пациентов с ХОБЛ, а при астме без ФО частота обострений была ниже [195].

Ретроспективная оценка потребности в ресурсах здравоохранения у пациентов в нашем исследовании была получена на основе информации о наличии в анамнезе госпитализаций и числе госпитализаций в отделения общего профиля и ОРИТ, в том числе требовавших интубации трахеи, в связи с тяжелыми обострениями БА. Было выявлено, что при отсутствии ФО у пациентов с астмой эти показатели были ниже, чем при имевшейся фиксированной бронхиальной обструкции или сопутствующей ХОБЛ, что может свидетельствовать о более тяжелом течении БА при наличии ФО ДП. Результаты работы Konstantellou E. с соавторами (2015 год) по изучению клинических, функциональных и воспалительных характеристик 170 больных астмой, наряду с другими опубликованными исследованиями, позволили выделить БА с ФО в качестве отдельного клинического фенотипа с более тяжелым течением и нуждающегося в более интенсивном лечении [290].

В настоящей выборке больных при выявлении у пациента с БА атопии, ринита и атопического дерматита встречаемость ФО не снижалась. Согласно данным мета-анализа Zhang L. и соавторов (2016 г.), риск ФО у больных БА был ниже при наличии этих состояний и заболеваний [282]. К протективным факторам, уменьшавшим вероятность выявления персистирующей обструкции, согласно работе Lee J.H. (2007 год) относились выявление у пациентов аллергии к пыли, наличие животных дома, а также высшее образование [322]. В нашей работе положительный атопический статус одинаково часто встречался у больных астмой с ФО и без нее (87% и 86%, $p>0,05$), но аллергия к клещам ДП увеличивала риск

ФО в 1,8 раза. При персистирующей бронхиальной обструкции у пациентов чаще (в 9% случаев) отмечалась зависимость от СГКС, чем без нее (в 2% случаев), а также применялись более высокие дозы ИГКС и, в отличие больных БА без ФО, у части пациентов с ФО дополнительно применялись препараты ГИБТ.

В литературе имеются сведения о том, что курение было связано с более плохим контролем астмы (согласно вопроснику ACQ-6) и более низким КЖ, - при сопоставлении астмы с ФО у некурящих и сочетания БА и ХОБЛ у курящих. У курящих больных БА при наличии персистирующей бронхиальной обструкции определялись больший остаточный объем легких и меньшая диффузионная способность по монооксиду углерода; при этом показатели системного воспаления и воспаления ДП не различались [109].

В нашей работе интересным и практически важным представлялось выявить отличия между больными БА с ФО и пациентами с БА и сопутствующей ХОБЛ. Больные БА с ФО ДП чаще были женского пола, моложе и имели более высокий образовательный уровень, астма у них диагностировалась раньше, чаще встречалось легкое и среднетяжелое течение БА, а тяжелая астма выявлялась реже. Больные БА с ФО реже госпитализировались по поводу обострений астмы и у них реже признавалась стойкая утрата трудоспособности по сравнению с пациентами, имевшими БА и сопутствующую ХОБЛ. Контроль астмы (согласно вопроснику ACQ-5) и КЖ больных БА с ФО (по шкале активности SGRQ) были выше при отсутствии ХОБЛ. Результаты исследования функции легких при астме с ФО были значимо лучше, а прирост ОФВ₁ и частота положительной пробы с бронхолитиком ниже, чем при одновременном наличии БА и ХОБЛ.

Таким образом, по своим клиническим и функциональным характеристикам БА с ФО находится в промежуточном положении между типичной астмой с обратимостью обструкции и БА в сочетании ХОБЛ.

На ретроспективном и проспективном этапах настоящего исследования показано, что фенотип астмы с ФО подавляющем большинстве случаев является стабильным. В то же время у некоторых больных регулярное применение базисной терапии ИГКС в адекватной дозе, использование препаратов ГИБТ и отказ от

курения могут привести к ее исчезновению даже в случаях с тяжелым течением заболевания. Обнаружение ФО у больного БА требует поиска действующих факторов риска для ее формирования и, в случае выявления модифицируемых факторов (продолжающееся активное или пассивное курение, воздействие окружающих аллергенов, поллютантов и др., а также отсутствие плановых вакцинаций против гриппа, пневмококка) следует настоятельно рекомендовать пациентам прекращение их воздействия наряду с назначением эффективного лечения.

Таким образом, наличие ФО у пациентов с астмой связано с более тяжелым течением заболевания, более низкими показателями функции легких, с плохим контролем симптомов и низким КЖ больных, с потребностью в большем объеме и многообразии медикаментозного лечения, а также в большем использовании ресурсов здравоохранения. По своим клиническим и функциональным характеристикам БА с ФО занимает промежуточное положение между типичной БА с обратимостью обструкции и астмой в сочетании с ХОБЛ. ФО у больных астмой представляется преимущественно стабильной согласно результатам проведенного проспективного одногодичного (86% случаев) и ретроспективного (79% случаев) (со средним сроком наблюдения 4 года) исследований и чаще встречается при тяжелом течении заболевания, у более старших и с большей длительностью течения БА пациентов. Неадекватная терапия, низкие показатели спирометрии способствуют переходу исходно обратимой бронхиальной обструкции в фиксированную и напротив, использование регулярного адекватного лечения ИГКС, современных препаратов ГИБТ, прекращение воздействия курения и причинно-значимых аллергенов у некоторых больных может способствовать исчезновению ФО.

В *post hoc* анализе исследований TRIMARAN и TRIGGER у пациентов с неконтролируемой БА без ХОБЛ, но имевших персистирующее ограничение воздушного потока ($ОФВ_1 \leq 80\%$ должного и $ОФВ_1/ФЖЕЛ \leq 0,7$) эффективность лечения ультрамелкодисперстной комбинацией ИГКС/ДДБА/ДДХЛ не отличалась от общей популяции [193]. Представляется практически важным, что полученные

в настоящей работе данные по результатам лечения 60 больных ТБА препаратами ГИБТ, у которых дополнительно к стандартной терапии в течение года использовались Омализумаб (n=11), Меполизумаб (n=13), Бенрализумаб (n=17) и Дупилумаб (n=19) подтверждают данные анализа РКИ, показавших, что наличие ФО не влияет на результаты лечения [94, 274]. Соответственно, препараты моноклональных антител против основных цитокинов Т2-воспаления эффективны у пациентов ТБА с ФО и без нее.

Нами были анализированы результаты лечения 70 пациентов (средний возраст 53 года), которые получали ГИБТ (омализумаб – 11 человек, меполизумаб – 19 больных, бенрализумаб – 17 человек и дупилумаб – 23 пациента) на протяжении 12 месяцев и из них у 18 человек (26%) ранее была диагностирована сопутствующая ХОБЛ. Частота ГЗТБА и частота выявления повышенных маркеров Т2-воспаления не различались у пациентов с изолированной тяжелой Т2-астмой и при сочетании ТБА и ХОБЛ. В результате через 12 месяцев лечения иммунобиологическими препаратами доли больных с достигнутой КЗР по ряду основных исходов (улучшение контроля астмы и качества жизни, снижение дозы СГКС, улучшение функции легких), а также по частоте НЯ в этих двух группах не различалась. Доля больных с КЗР по снижению частоты обострений при наличии сопутствующей ХОБЛ была ниже. Соответственно, наличие сопутствующей ХОБЛ у больных с тяжелой астмой при наличии критериев Т2-воспаления не является поводом для отказа от проведения ГИБТ.

При сравнении стабильности разных фенотипов ТБА в ходе 5-летнего проспективного наблюдения (Рисунок 8.1) было получено, что с течением времени практически не менялась частота тех фенотипов, в основе которых лежит состоявшаяся перестройка ДП (сочетание с ХОБЛ, с ФО ДП), либо нарушение метаболизма арахидоновой кислоты (аспириновая астма) [31]. Причины отсутствия 100% стабильности аллергического фенотипа неясны, поскольку у части пациентов переставали возникать симптомы при воздействии ранее значимых аллергенов и не определялись ранее выявлявшиеся маркеры атопического статуса, но способность

вырабатывать IgE обусловлена генетически. Подобное уменьшение частоты проявлений аллергической астмы с возрастом было описано и ранее [132, 339].

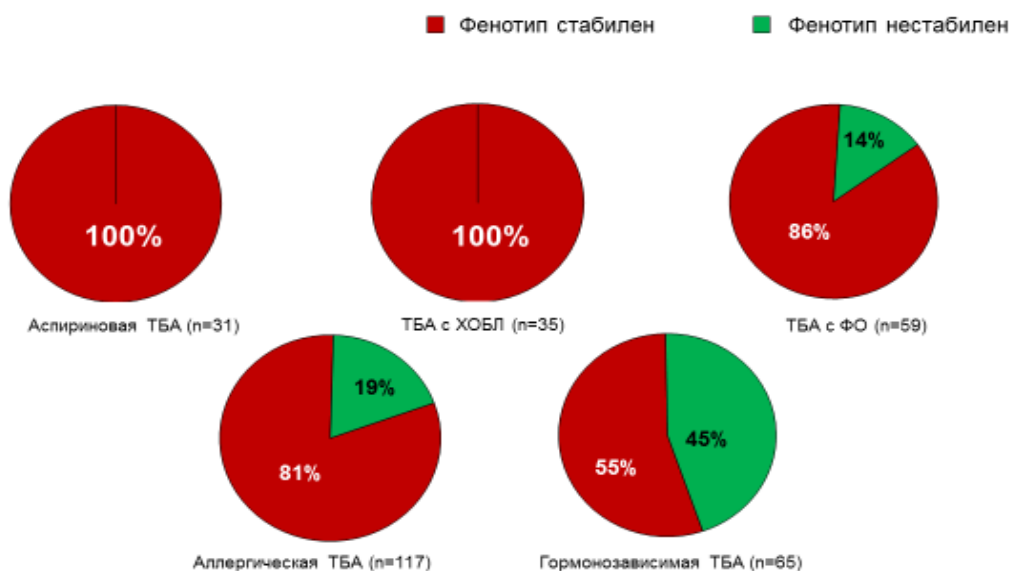


Рисунок 8.1 - Стабильность фенотипов ТБА по данным 5-летнего проспективного наблюдения, %

Согласно полученным данным, при использовании современных методов лечения ТБА, в том числе ГИБТ, почти в половине случаев за 5 лет удавалось уйти от зависимости от СГКС (т.е. прекратить терапию, несущую в себе множество рисков для пациента). У части оставшихся гормонозависимых больных удалось снизить дозу этих препаратов. Почти в $\frac{3}{4}$ случаев на фоне проводимой терапии и наблюдения в специализированном центре прекращались частые (2 и более за год) тяжелые обострения астмы, которые, во многом, обуславливают социальное и финансовое бремя этого заболевания и также несут в себе выраженные риски для больных (в том числе риск летального исхода). Соответственно, более нестабильным и поддающимся современному лечению представляется высокозначимый фенотип гормонозависимой астмы [31].

Ввиду признанной гетерогенности БА в целом и тяжелой астмы в частности, характеризовать больных по одному показателю (клиническому, физиологическому или лабораторному) не вполне корректно. Опубликованные

Rosi E. и соавторами в 1999 году результаты факторного анализа показали, что описывать астму следует с учетом показателей функции легких, бронхиальной гиперреактивности и маркеров воспаления ДП [341].

Известно, что в основе развития фенотипов лежат разные механизмы (или эндотипы), включающие конкретные пути развития специфического воспаления (в том числе опосредованные IgE, ИЛ-5, ИЛ-4 и ИЛ-13, ТСЛП и другие), которые могут быть целями таргетной терапии биологическими препаратами. Недостаточно данных о том, какой части пациентов с ТБА может быть назначен тот или иной вид ГИБТ. В работе врачей первичного звена и врачей специалистов имеется значительная часть больных, которые не могли быть включены в КИ в силу разных причин: курили более 10 пачко-лет или продолжают курить, не продемонстрировали положительную пробу с бронхолитиком, имеют сопутствующую ХОБЛ или другие заболевания, недостаточно комплаентны и другое. В данной работе в повседневной клинической практике были определены уровни маркеров Т2-воспаления (ЭОЗ, FeNO, аллергия) и ориентировочно определена часть больных ТБА, у которых может быть применена ГИБТ.

При изучении биомаркеров Т2-воспаления в обследованной группе преобладали женщины (65%) с медианой возраста 57 лет, с повышенным ИМТ (медиана 26,8 кг/м²), неконтролируемым течением БА, низким КЖ. Абсолютное большинство включенных в исследование (98%) переносило обострения астмы в течение предшествующего года, что согласуется с данными Общероссийского регистра пациентов с ТБА и международных регистров [6, 117, 120, 208]. В нашей работе примерно 1/4 больных тяжелой астмой активно курили, что существенно выше, чем в странах Европы (0- 9,5%) [120]. У наших пациентов выявлены низкие показатели функции легких (медиана ОФВ₁ составила 51% от должного). Это ниже, чем в европейском регистре (средний ОФВ₁ от 56% по данным из Венгрии и до 77% в Нидерландах) и в международном регистре (72% от должного ОФВ₁) [117, 120]. Возможно, данный факт объясняется высокой частотой курения и сочетания БА с ХОБЛ, а также нередко несвоевременным (поздним) началом регулярной терапии ИГКС у некоторых пациентов от момента дебюта заболевания.

При оценке проводимого лечения следует отметить, что применяемая доза ИГКС составила 1323 мкг/сутки (в пересчете на БДП) и, согласно данным регистров, была ниже, чем в других странах [117, 120]. Встречаемость ГЗТБА в исследуемой выборке составила 15-16%, в европейских странах сообщалось от 17% в Бельгии до 71% в Словении, по данным международного регистра – 30% [117, 120]. В расчете по преднизолону средняя суточная доза СГКС у наших пациентов составила 12,8 мг (медиана 10 мг), при этом по данным европейского регистра медиана дозы СГКС варьировала от 2,5 мг в Бельгии до 12,5 мг в Испании [117].

Полученные в настоящей работе данные показали, что у подавляющей части больных тяжелой астмой (94%), несмотря на проводимую терапию ИГКС, определялись повышенные маркеры Т2-воспаления [32]. Информация о выраженности Т2-ответа важна для каждого конкретного пациента с ТБА, так как это в перспективе может помочь с выбором возможной биологической терапии (МАТ к IgE, ИЛ-5, ИЛ-4 и ИЛ-13 и другие препараты).

Было получено, что такие показатели эозинофильного воспаления ДП, как ЭОЗ, FeNO и общий IgE не различались у больных с нетяжелой и тяжелой БА, а при ТБА не было выявлено отличий в уровнях этих маркеров при ГЗТБА и ГНЗТБА. В ранее опубликованных результатах проекта SARP (в США) также не было отмечено разницы в уровнях эозинофилов, IgE и FeNO между пациентами с нетяжелой и тяжелой астмой [122].

Уровень ЭОЗ считается классическим показателем эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА. Существуют разные мнения о том, какое содержание эозинофилов считать эозинофилией. Относительно БА многие авторы расценивают уровень эозинофилов периферической крови более 150 клеток в мкл в качестве маркера эозинофильного воспаления ДП. В последние годы общепризнанным маркером эозинофильного воспаления ДП считается уровень FeNO более 20 ppb, который, наряду с эозинофилией, характеризует Т2-зависимый ответ [201].

Биомаркеры при ТБА могут иметь разные функции, в том числе подтверждать наличие Т2-воспаления, прогнозировать эффективность ИГКС и

ГИБТ, риск развития последующих обострений и снижения показателей легочной функции. Диагностическими маркерами T2-воспаления могут служить ЭОЗ и эозинофилия мокроты, общий IgE сыворотки крови, FeNO [363]. FeNO также позволяет выявлять пациентов, у которых при последующем лечении будут эффективны ИГКС, анти-IgE и анти-ИЛ-13 терапия, осуществлять мониторинг в ходе лечения и определять пациентов с низкой приверженностью к лечению [67, 353]. При невысоком (20-25 ppb) уровне FeNO этот маркер отражает наличие эозинофильного воспаления ДП, при более высоких (25-50 ppb и более) значениях позволяет предсказать ответ на лечение пациентов с астмой. Уровень ЭОЗ способствует выделению больных с лучшим ответом на анти-ИЛ-5 и анти-IgE терапию и помогают мониторировать состояние этих пациентов в ходе лечения препаратами ГИБТ [353]. Известно, что при исходном уровне $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл снижается частота обострений и улучшаются другие значимые исходы на фоне лечения меполизумабом, причем чем выше значение ЭОЗ, тем более выражен эффект [87]. Сходным образом лучший эффект лечения при более высоком уровне ЭОЗ отмечен для бенрализумаба, дупилумаба, тезепелумаба [54, 348]. Скорость снижения ЭОЗ оказывается разной при использовании различных препаратов ГИБТ, в том числе против ИЛ-5 и рецепторов ИЛ-5. Известно, что бенрализумаб в течение нескольких часов после применения вызывает выраженную деплецию ЭОЗ, сопоставимую с таковой при использовании СГКС, а меполизумаб действует более плавно, снижая ЭОЗ в течение дней и недель [105]. В данной работе мы не оценивали скорость изменения уровня ЭОЗ после введения однократной дозы иммунобиологических препаратов. Вместе с тем, у обследованных пациентов отмечалось отмечено более быстрое и выраженное снижение ЭОЗ на фоне лечения бенрализумабом по сравнению с меполизумабом через недели-месяцы, а также случаи бессимптомного повышения уровня ЭОЗ до 1000-2000 кл/мкл у части пациентов (25%), получавших дупилумаб, с последующим снижением до нормальных значений.

Активно изучаются комбинированные маркеры и сочетания нескольких одновременно повышенных маркеров. Так, имеются данные, что при сочетании

повышенных FeNO и ЭОЗ крови хуже контроль астмы и более выражена бронхиальная обструкция и БГР, больше вероятность развития тяжелых обострений [337].

Уровни изучаемых маркеров могут меняться с течением времени и от воздействия разных причин, в том числе применяемой терапии ТБА. Полученные в настоящей работе данные ретроспективной оценки уровней ЭОЗ на протяжении 5 лет у больных ТБА показали, что вариабельность $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл составила 39%, стабильность ЭОЗ менее 150 кл/мкл – 26%. Вариабельность $\text{FeNO} \geq 20$ ppb отмечена в 52% случаев, стабильность уровня FeNO менее 20 ppb выявлена у 55% больных. Сходным образом среди получавших плацебо бенрализумаба пациентов в КИ SIROCCO и CALIMA было показано, что уровень ЭОЗ (менее 150 кл/мкл, 150-300 кл/мкл и более 300 кл/мкл) значительно меняется с течением времени: через 3 месяца 56% больных перешли в другую группу по уровню ЭОЗ, а через 12 месяцев группу сменили 65% больных неконтролируемой БА [103]. В ретроспективном исследовании Li H. и соавторов (2021 г.) выявлено, что в течение 5 лет примерно у 50% пациентов с ТБА уровни ЭОЗ флюктуировали около пограничного уровня 150 кл/мкл и более чем у половины больных FeNO сохранялся выше 19,5 ppb или 25 ppb, а 30% больных пересекали эти значения; статистически были выделены кластеры пациентов с ТБА со стабильно низкими маркерами Т2-воспаления, с умеренно повышенными стабильными значениями и с нарастающими значениями маркеров [377]. Соответственно, при отборе пациентов с ТБА для последующего лечения препаратами биологической терапии однократной оценки маркеров Т2-воспаления недостаточно и что подтверждает рекомендация GINA о желательности трехкратной оценки [201] (Приложение А, Приложение В).

В повседневной клинической практике у значительной части больных с астмой тяжелого течения, несмотря на проводимую терапию ИГКС и, в ряде случаев, СГКС сохраняется персистирующее эозинофильное воспаление ДП. Среди обследованных пациентов с ТБА повышенные уровни ЭОЗ крови были выявлены более чем у 70% больных, общего IgE сыворотки крови – более чем в 60%, FeNO – почти в 40% случаев. ЭОЗ являлись наиболее часто повышенным

маркером как изолированно, так и в сочетании с другими маркерами. Курение и наличие вредных условий труда снижают информативность исследования FeNO. В настоящем исследовании уровни маркеров определялись не ранее, чем через месяц после завершившегося обострения БА с использованием терапии СГКС, поскольку в литературе имеются сведения, что уровни маркеров и при ГЗТБА возвращаются к обычным для пациента значениям примерно через 30 дней [115].

Медиана общего IgE в нашей выборке была равна 164 МЕ/мл, в европейских странах этот показатель варьировал от 56 МЕ/мл в Венгрии до 431 МЕ/мл в Испании [117]. Около 2/3 больных (64%) имели уровень общего IgE ≥ 100 МЕ/мл, что было сопоставимо со сведениями из Общероссийского регистра пациентов с ТБА и международного регистра [6, 117]. Медиана ЭОЗ составила 256 кл/мкл, а доли больных, имевших ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл (70%) и ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл (48%) практически совпали с данными Общероссийского и международного регистров [6, 117]. При сравнении полученных нами в повседневной практике данных о доле пациентов с ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл среди больных ТБА, при сочетании тяжелой астмы и ХОБЛ и изолированной ХОБЛ с результатами австралийских исследователей, которые анализировали участников клинических исследований, можно отметить сходные значения для астмы (48% и 44%), но более низкие для ХОБЛ (15% и 29%) и сочетания ТБА и ХОБЛ (39% и 55%) [209]. Была получена достаточно низкая медиана FeNO – 18 ppb, что оказалось ниже, чем в Российском регистре (25 ppb) и ниже первого квартиля регистров любой из одиннадцати стран, составивших европейский регистр [117]. Доли больных с повышением FeNO ≥ 25 ppb (39% случаев) и ≥ 50 ppb (18% случаев) были ниже, чем в международном регистре (57% и 32%, соответственно). Низкие значения FeNO могут быть связаны с большой долей активно курящих и имеющих сопутствующую ХОБЛ обследованных больных.

Ранее считалось, что T2-эндотип выявляется не менее чем у 50-70% больных тяжелой астмой [230]. Опубликованные в 2021 году данные из международного регистра тяжелой астмы ISAR (реальная практика) показали, что 83,8% больных с ТБА могут быть расценены как наиболее вероятно имеющие эозинофильный

фенотип, 8,3% - как вероятно имеющие и 6,3% - как менее вероятно имеющие эозинофильный фенотип. Неэозинофильный фенотип был признан у 1,6% [182]. По данным регистра больных ТБА Великобритании, не менее 80% больных имеют Т2-астму, причем у многих пациентов с низкими уровнями маркеров в настоящее время ранее когда-либо выявлялись $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл [116]. В Испании, согласно сведениям из реальной клинической практики, только 19,5% больных ТБА имеют не Т2-астму (Т2-low) [121]. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой астмой (n=4376) показали, что у 94,8% пациентов имеются критерии Т2-воспаления (ориентируясь на уровень $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл и/или уровень IgE более 30 МЕ/мл); при этом информация об уровнях маркеров имела примерно у 1/10 из включенных в регистр пациентов) [6]. Полученные в настоящей работе результаты выявили признаки Т2-воспаления, а именно: наличие клинически значимой доказанной сенсibilизации к ингаляционным аллергенам и/или $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл и /или $\text{FeNO} \geq 20$ ppb, - у 94% больных ТБА (n=296, Санкт-Петербург и Ленинградская область), что практически полностью совпадает с данными Общероссийского регистра. Представляется весьма важным при ТБА дополнять данные об уровне ЭОЗ , который является самым доступным маркером, показателями эозинофильного воспаления ДП (FeNO и, при наличии возможности, содержанием эозинофилов в индуцированной мокроте), поскольку примерно в трети случаев без оценки этих маркеров Т2-воспаление не будет выявлено, как было показано в исследовании реальной практики BREATHE [156]. В обследованной выборке добавление результатов FeNO к данным об уровне ЭОЗ повышало выявляемость Т2-воспаления на 13-21% при нетяжелой астме и на 6-18% при ТБА.

Представляется интересным, что при ГЗТБА и ГНЗТБА, при сопоставимой доле курящих и имеющих ХОБЛ пациентов, не было выявлено значимых отличий в уровнях биомаркеров эозинофильного воспаления (ЭОЗ , FeNO и общий IgE), хотя у постоянно использовавших СГКС больных применялись более высокие дозы ИГКС. Описанный ранее в литературе локальный синтез IgE, или разные соотношения субпопуляций эозинофилов с отличающимися свойствами

(воспалительные и резидентные) в ДП, или иные причины могут быть возможной причиной отсутствия ожидаемых различий [106, 254]. Низкая приверженность пациентов приему пероральных СГКС могла бы быть простым объяснением данному факту, но в настоящей работе использование этих препаратов подтверждалось и сопровождалось снижением уровня утреннего кортизола в крови. В нескольких опубликованных ранее работах сообщалось, что у части пациентов, несмотря на прием высоких доз ИГКС и даже СГКС, уровни ЭОЗ и FeNO сохраняются повышенными; в числе прочих, эти повышенные на фоне лечения маркеры были критериями включения в некоторые КИ с ГИБТ у пациентов с ГЗТБА [314].

При изучении профиля маркеров T2-воспаления у пациентов с ТБА и сопутствующей ХОБЛ было получено, что большинство больных с сочетанием этих двух заболеваний имеют, по меньшей мере, один или более повышенных маркеров, кроме FeNO. Данные результаты могут быть объяснены большой частотой активного курения, которое, как известно, понижает уровень FeNO и он перестает быть маркером эозинофильного воспаления у курящих больных астмой. Самыми частыми повышенными маркерами при сочетании ТБА и ХОБЛ были $ЭОЗ \geq 150$ кл/мкл и наличие аллергии к ингаляционным аллергенам. Соответственно, значительная часть пациентов с ТБА и сопутствующей ХОБЛ имели формальные показания к назначению ГИБТ, хотя, безусловно, для принятия такого решения необходимы соответствующие клинические показатели.

Исходя из клинических характеристик пациентов и уровней маркеров T2-воспаления у включенных в исследование 96 больных согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы были проанализированы показания для применения разных препаратов ГИБТ (Таблица 8.1), а также перекрест показаний к назначению групп препаратов МАТ с разным механизмом действия (Рисунок 8.2) [19].

Таблица 8.1 - Показания к назначению ГИБТ у больных ТБА

Препарат	Показания к применению [19]	Число больных, соответствующих критериям отбора, n (%)
Омализумаб Анти- IgE	Тяжелая аллергическая БА, которая не контролируется лечением, соответствующим ступени 4 GINA. Комментарии: наличие клинически значимой атопии с подтвержденной связью между экспозицией аллергенов и развитием симптомов/обострений БА; Уровень общего IgE (30-1500 МЕ/мл) и масса тела пациента находятся в рамках возможного режима дозирования; умеренная эозинофилия крови.	48 (50)
Меполизумаб Анти- ИЛ-5	Тяжелая эозинофильная БА (число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 клеток/мкл на момент начала терапии или ≥ 300 клеток/мкл; наблюдавшееся в течение предыдущих 12 месяцев) и обострения в анамнезе	44 (46)
Реслизумаб Анти- ИЛ-5	Тяжелая БА с эозинофильным типом воспаления (персистирующая эозинофилия крови ≥ 400 клеток/мкл)	31 (32)
Бенрализумаб Анти-ИЛ-5-рецептор	Тяжелая бронхиальная астма с эозинофильным фенотипом (уровень эозинофилов крови ≥ 300 клеток/мкл)	44 (46)
Дупилумаб Анти-ИЛ-4/ИЛ-13-рецептор	Эозинофильный фенотип бронхиальной астмы (число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 клеток/мкл) или гормональнозависимая бронхиальная астма (независимо от числа эозинофилов в крови)	71 (74)

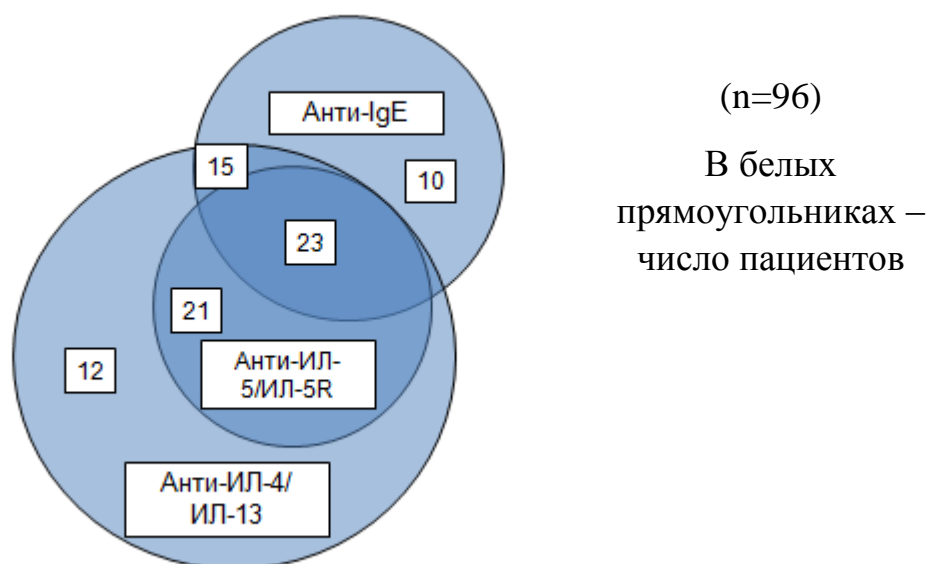


Рисунок 8.2 - Комбинации показаний к назначению иммунобиологических препаратов с разным механизмом действия

У 84% пациентов с ТБА (n=81) имелись показания для назначения препаратов МАТ. Любой из пяти зарегистрированных препаратов ГИБТ мог быть назначен тринадцати больным, 28 человек могли получать любой из четырех препаратов, у одного человека были показания для трех препарата (Меполизумаб или Бенрализумаб, или Дупилумаб), у пятнадцати человек – для двух препаратов (Омализумаб или Дупилумаб) и у двадцати двух человек мог быть использован только один препарат из имеющего перечня (у 10 пациентов – Омализумаб, у 12 больных – Дупилумаб). Установлено, что возможность назначения более одного препарата («перекрест показаний») имелась примерно у 3/5 (61%) больных, что может отражать одновременное наличие у пациента нескольких фенотипов ТБА. Например, при ЭОЗ \geq 150 кл/мкл у взрослых больных БА в 2/3 случаев (68%) присутствуют и аллергическая, и эозинофильная астма [280].

О наличии перекреста показаний к ГИБТ сообщалась среди результатов когортного исследования IDEAL (Albers F.C. и соавт., 2018 год), в котором участвовали 670 больных ТБА из 6 стран. Так, в этой работе 1/5 (20%) пациентов могли быть лечены меполизумабом, только 5% - реслизумабом и от 31% до 41% могли получать омализумаб (в зависимости от содержания инструкции препарата в разных странах) [98]. Среди подходящих для лечения меполизумабом примерно 1/3 больных могла получать и омализумаб, а среди кандидатов для терапии омализумабом от 35% до 73% могли применять меполизумаб. Ввиду более жестких критериев к содержанию ЭОЗ возможность назначить реслизумаб была ниже и составила 18% (менее 1/5) среди подходящих для меполизумаба больных и всего 11-14% среди кандидатов для лечения омализумабом. Представляется важным, что в обсуждаемой работе от 2/3 (65%) до 3/4 (76%) больных не имели критериев назначения препаратов ГИБТ и основной причиной было недостаточное количество обострений БА в течение предшествующих 12 месяцев, а также особые требования (зависимость дозы от уровня общего IgE и массы тела пациента) к применению омализумаба. Вероятно, характеристика включенной популяции пациентов обуславливает основные отличия полученным нами данных от результатов исследования IDEAL. Так, в IDEAL больные переносили меньше

обострений за предшествующий год (среднее значение 1,2), ниже был уровень ЭОЗ (среднее 186 кл/мкл), они имели более высокие показатели $ОФВ_1$ (среднее 69% должного) и более хороший контроль симптомов АСQ-5 (среднее 2,08 балла), хотя были сопоставимы по полу, возрасту и частоте гормонозависимой астмы с включенными в нашу работу пациентами.

Соответственно, значительная часть пациентов с ТБА имеют показания для назначения не одного, а нескольких препаратов ГИБТ. Этим фактом, вероятно, объясняется возможность «переключения» больных с одного препарата на другой, - при отсутствии клинического эффекта стартовой терапии, его недостаточной выраженности или последующем «ускользании» изначально полученного хорошего эффекта.

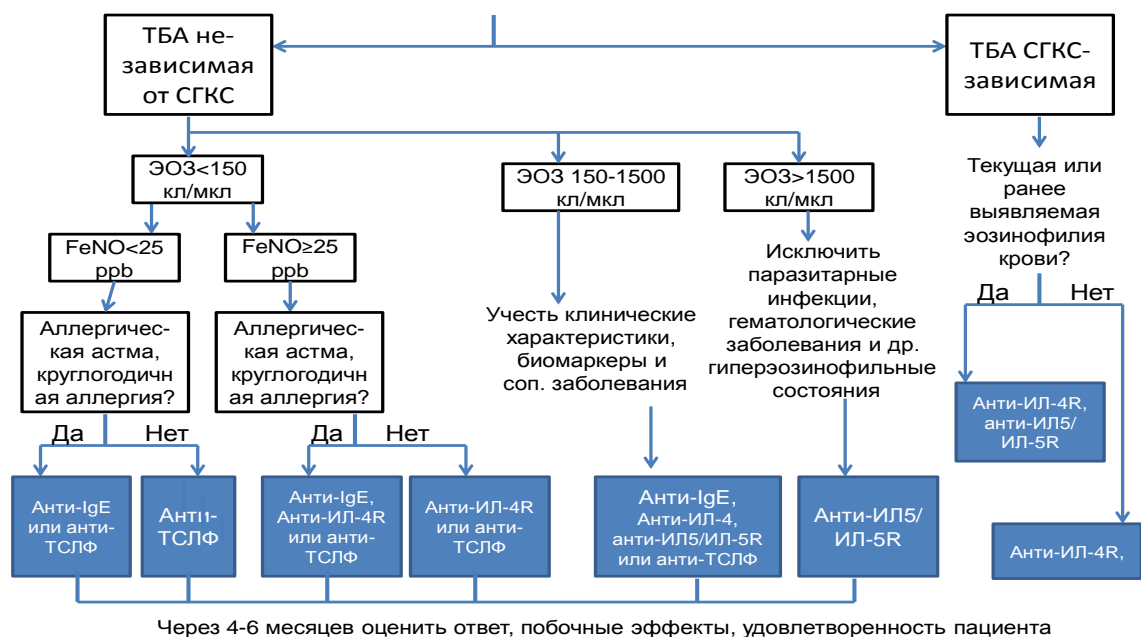


Рисунок 8.3 - Алгоритм выбора препаратов ГИБТ у взрослых больных с тяжелой неконтролируемой астмой (По G.Brusselle и G. Koppelman, 2022)

На Рисунке 8.3 представлен разработанный алгоритм выбора биологической терапии для больных тяжелой астмой, опубликованный в журнале NEJM в 2022 году, который для фенотипирования пациентов предлагает, прежде всего, ориентироваться на уровни биомаркеров (ЭОЗ и FeNO) и демонстрирует, что у

части пациентов с ТБА имеются показания к использованию разных препаратов МАТ [111].

Представляется практически важным, что в данном алгоритме вначале предлагается оценить зависимость от СГКС и далее учитывать результаты наиболее доступного маркера – ЭОЗ, в том числе и исторические данные о повышении уровня ЭОЗ у гормонозависимых пациентов. Оценку ответа в большинстве случаев, исходя из полученных нами данных, можно производить раньше – через 3 месяца, поскольку уже через этот период у большинства пациентов может снижаться потребность в КДБА, улучшаться функция легких и качество жизни, положительно связанные с достижением КЗР по снижению числа обострений ТБА через год.

Известно, что в ходе лечения препаратами иммунобиологической терапии уровни маркеров Т2-воспаления, как правило, существенно понижаются. Остаются открытыми вопросы, насколько быстро после прекращения лечения препаратами МАТ маркеры снова будут повышаться. Согласно полученным в нашей работе данным, у подавляющего большинства (83%) больных ТБА через год после прекращения ГИБТ уровни ЭОЗ восстанавливаются до исходных значений более 150 кл/мкл, а у 47% пациентов вновь был отмечен уровень $FeNO \geq 20$ ppb, что свидетельствует о возобновлении активности Т2-воспаления и сопровождается ухудшением контроля симптомов, а в последующем (через 2 года), - вновь учащались обострения. Соответственно, для эффективного лечения этой категории пациентов применение препаратов МАТ должно быть длительным и непрерывным.

В 2023 году в журнале Lancet RM опубликовано разрабатываемое краткое руководство по диагностике и лечению БА врачами-неспециалистами первичного и вторичного звена, где предлагается проводить фенотипирование больных при астме любой степени тяжести, а не только при тяжелой, в том числе с использованием таких биомаркеров как ЭОЗ и FeNO (по возможности) уже на этапе постановки диагноза, - для оценки будущих рисков [53]. Следует отметить, что в отечественной практике лечения больных БА подобный подход с фенотипированием (или определением клинико-патогенетических вариантов)

больных, начиная с первичного приема, успешно применяется уже в течение десятилетий.

Использование биомаркеров в практической работе поможет избежать возникновения нежелательных побочных явлений от использования высоких доз СГКС и ИГКС и позволит наиболее эффективно и экономически оправданно использовать таргетную терапию, к которой можно отнести аллерген-специфическую иммунотерапию при нетяжелой астме и генно-инженерную биологическую терапию при ТБА.

Таким образом, подавляющее большинство (94%) больных тяжелой астмой имеют Т2-эндотип заболевания. Уровни биомаркеров у пациентов с ТБА значимо не различаются в зависимости от регулярного использования СГКС. Многие больные тяжелой астмой (86%) имеют критерии для назначения ГИБТ и в 61% случаев – показания для более чем одного препарата (перекрест показаний). Это обуславливает необходимость последующих исследований и длительного наблюдения за пациентами с целью определения предикторов для выбора наиболее подходящей и безопасной терапии для каждого конкретного больного ТБА. Для эффективного лечения этой категории пациентов применение препаратов ГИБТ должно быть, по возможности, длительным и непрерывным.

Появление иммунобиологической терапии открыло новые возможности в лечении больных ТБА [58, 71, 93, 105, 172, 173, 174, 222, 240, 265, 266, 279, 302, 307, 316, 371]. Имеется относительно немного публикаций о долгосрочном применении разных препаратов МАТ в реальной клинической практике. Интерес к этим наблюдениям связан с тем, что они позволяют оценить эффективность и безопасность лечения препаратами у широкой популяции пациентов, многие из которых не включаются в рандомизированные клинические исследования (КИ) [309]. С другой стороны, у многих получавших плацебо пациентов с ТБА в ходе КИ отмечалось значительное улучшение контроля астмы и уменьшение числа обострений, что позволяет предположить скорее необходимость более тщательного наблюдения, чем наращивание объема терапии [307]. В настоящее время принято считать, что полученные в КИ результаты будут более значимы,

если они подкреплены эффективностью лечения в реальной клинической практике. И, соответственно, данные реальной практики становятся все более значимыми и имеющими значение для решений, принимаемых регуляторными органами здравоохранения.

Появляются публикации клинических случаев, данных регистров больных ТБА из разных стран мира. В 2022 году был опубликован систематический обзор и мета-анализ эффективности лечения бенрализумабом, дупилумабом, меполизумабом и реслизумабом больных ТБА в условиях реальной клинической практики [307]. Данный обзор показал, что снижение ежегодной частоты обострений при лечении меполизумабом составило $-3,17$ [95% CI $-3,74$; $-2,59$], бенрализумабом $-3,79$ [95% CI $-4,53$; $-3,04$], что было сопоставимо с результатами КИ, а снижение числа обострений при использовании реслизумаба $-6,72$ [95% CI $-8,47$; $-4,97$], - оказалось более выраженным, чем было получено в КИ [307]. В целом, результаты исследований в реальной клинической практике подтверждают данные рандомизированных КИ в отношении снижения числа обострений ТБА, улучшения функции легких и контроля астмы. С учетом фармакоэкономических аспектов лечения, подчеркивается необходимость тщательного отбора пациентов для назначения иммунобиологической терапии [376]. Для выбора конкретного препарата моноклональных антител среди наиболее важных характеристик больных предлагается, прежде всего, учитывать возрастную категорию пациента и возраст дебюта БА, уровни биомаркеров и наличие сопутствующих Т2-заболеваний (Таблица 8.2), с учетом локальных критериев [111].

В опубликованных данных итальянского регистра тяжелой и неконтролируемой астмы IRSA имеется характеристика 229 пациентов, получающих стандартную терапию и 321 больных, у которых дополнительно применялась ГИБТ [333]. Группы не различались по полу (преобладание женщин), возрасту дебюта астмы (примерно 29 лет), ИМТ, числу обострений астмы за последние 12 месяцев, содержанию ЭОЗ в периферической крови. Среди не получавших препараты МАТ хуже был контроль астмы, больные чаще госпитализировались по поводу обострений и нуждались в СГКС [333].

Таблица 8.2 - Выбор препаратов моноклональных антител для лечения пациентов с ТБА (По G.Brusselle и G. Koppelman, 2022)

Характеристика	Анти-IgE-антитела	Анти-ИЛ-4R-антитела	Анти-ИЛ-5/ИЛ-5R-антитела
Показание	Тяжелая аллергическая астма	Тяжелая Т2-астма	Тяжелая эозинофильная астма
Возрастная группа	Дети, подростки и молодые взрослые	Дети, подростки и взрослые	Взрослые
Возраст дебюта астмы	В детстве	В детстве и во взрослом возрасте	Во взрослом возрасте
Аллергия	Доказанная сенсibilизация к круглогодичным аллергенам	Независимо от наличия аллергии	Независимо от наличия аллергии
Доминирующий биомаркер	Общий IgE сыворотки крови (важен для расчета дозы)	Повышенный FeNO	Повышенное количество ЭОЗ
Общий IgE сыворотки крови	Общий IgE сыворотки крови и масса тела пациента – в рамках режима дозирования с учетом локальных критериев	Независимо от общего IgE	Независимо от общего IgE
Повышенное количество ЭОЗ	Несколько лучший ответ при повышенном уровне	150-1500 кл/ мкл	150-300 кл/ мкл с учетом локальных критериев
Характеристика	Анти-IgE-антитела	Анти-ИЛ-4R-антитела	Анти-ИЛ-5/ИЛ-5R-антитела
FeNO	Несколько лучший ответ при повышенном уровне	Лучший ответ при FeNO \geq 25 ppb	Независимо от FeNO
Сопутствующие заболевания и состояния	Аллергический ринит, полипозный риносинусит, хроническая крапивница	Атопический дерматит, полипозный риносинусит	Полипозный риносинусит
Обострения ТБА в течение предшествующего года	Согласно локальным критериям	Согласно локальным критериям	Высокая частота (2 и более), как определено локальными критериями

В настоящей работе пациенты с неконтролируемой ТБА, получавшие препараты МАТ, чаще имели ГЗТБА и препятствующие достижению контроля астмы коморбидные заболевания (хронический риносинусит, ГЭРБ), у них использовались более высокие дозы базисной терапии. При этом частота

выявления повышенных биомаркеров Т2-воспаления: ЭОЗ \geq 150 кл/мкл и/или FeNO \geq 20 ppb, и/или наличие клинически значимой аллергии к ингаляционным аллергенам, как и в итальянском регистре, не различались у пациентов получавших и не получавших препараты против основных цитокинов Т2-воспаления [333]. По меньшей мере, один из маркеров Т2-воспаления был повышен у 94% больных с биологической терапией и у 89% ($p>0,05$) пациентов, получавших только стандартную терапию. Соответственно, многие пациенты с ТБА, не получающих препараты МАТ в повседневной клинической практике, имеют показания к их назначению.

В 2023 году опубликован анализ базовых характеристик 1231 пациента с ТБА из 11 европейских стран, включенных в международный регистр SHARP (Severe Heterogeneous Asthma Research collaboration Patient-centred registry), которым в условиях реальной клинической практики были инициированы анти-ИЛ-5/ИЛ-5-рецептор препараты в сравнении с больными, принимавшими участие в 10 КИ (4 исследования с меполизумабом, 3 – с бенрализумабом и 3- с реслизумабом) [118]. Было получено, что менее 27% пациентов реальной практики соответствовали критериям включения в КИ, при этом основными критериями невключения были ИКЧ \geq 10 пачко-лет, наличие других заболеваний дыхательной системы, средний балл ACQ-5 $<$ 1,5 балла и использование низкой дозы ИГКС [118].

Нами было проведено 5-летнее проспективное одноцентровое исследование с целью выявить эффективность и безопасность лечения больных тяжелой астмой препаратами ГИБТ в условиях реальной клинической практики. Из 129 пациентов с ТБА в настоящем исследовании у трети (44 пациента) применялась биологическая терапия. Их демографические характеристики соответствовали данным отечественного и зарубежных регистров больных ТБА (преобладание женщин, средний возраст старше 50 лет) [6, 117]. Отличие от зарубежных регистров состоит в большой частоте курения, высоком ИКЧ и нередком сочетании ТБА с ХОБЛ. Частота других Т2-зависимых заболеваний (АР, атопический дерматит, назальный полипоз) сопоставима с международными данными. Как

минимум один из критериев T2-эндотипа выявлен у подавляющего большинства обследованных нами больных.

В настоящем исследовании пациенты с ТБА, получавшие только стандартную терапию и лечение с использованием ГИБТ, исходно отличались по частоте гормонозависимой ТБА, тяжелых обострений и ряду других признаков. Такие различия могли быть связаны с более тяжелым течением болезни и рефрактерностью к ингаляционной терапии больных, которым была инициирована терапия МАТ. В связи с этим для сравнения эффективности лечения использовались ранее разработанные в ходе КИ и включенные в международные руководства понятия КЗР для критически важных (частота тяжелых обострений, контроль астмы и КЖ пациентов), важных (снижение зависимости от СГКС, показатели функции легких и др.) и не очень важных (маркеры T2-воспаления - уровень FeNO) исходов [178].

В нашем наблюдении у дополнительно получавших препараты ГИБТ больных ТБА отмечено достоверное снижение частоты обострений в течение пяти лет наблюдения по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию, что подтверждает полученные в КИ данные. Различий в уменьшении числа обострений БА при использовании различных иммунобиологических препаратов выявлено не было. Следует отметить, что настоящее исследование не имело достаточной статистической мощности для сравнения их эффективности. Результаты КИ разных препаратов ГИБТ при БА показали, что их назначение приводит к снижению тяжелых обострений (\approx на 50%), улучшению функции легких, контролю астмы и качества жизни [93, 141, 158, 172, 173, 174, 240, 265, 266, 278, 279, 302, 316].

В различных клинических исследованиях было показано, что иммунобиологические препараты уменьшают зависимость пациентов от СГКС [141, 174, 278, 279]. В настоящей работе частота полного отказа от СГКС составила 8% в группе стандартной терапии и 47% в группе с биологической терапией, что сопоставимо с данными в рандомизированных КИ. У 58% пациентов первой группы и 93% второй удалось снизить или полностью отменить суточную дозу

СГКС без увеличения частоты обострений БА. Это позволяет уменьшить риски развития осложнений, связанных с длительным приемом СГКС [19, 137, 201]. Снижение потребности в СГКС среди получавших только стандартную терапию пациентов, вероятно, обусловлено улучшением их приверженности к лечению ИГКС в процессе длительного наблюдения. В исследовании реальной клинической практики в Нидерландах (регистр больных ТБА RAPSODI) у 389 взрослых с эозинофильной ТБА лечение анти-ИЛ-5/ ИЛ-5-рецептор препаратами за 2 года позволило снизить кумулятивную дозу СГКС с 2715 до 1059 граммов ($p < 0,001$). За этот период у 52% больных удалось полностью отменить СГКС, причем это скорее было возможно при небольшом сроке приема и невысокой дозе СГКС и авторы подчеркивают необходимости более ранней инициации препаратов ГИБТ у этой категории пациентов [145].

Среди включенных в настоящую работу пациентов функция легких при лечении препаратами МАТ улучшилась в небольшой степени (медиана прироста предбронходилатационного $ОФВ_1$ за 5 лет составила 150 мл). Аналогичные результаты ранее были получены в ходе плацебо-контролируемых КИ [158, 240, 266, 316]. Вероятно, отсутствие большого прироста $ОФВ_1$ связано с развитием ремоделирования ДП, отражением которого является стабильное наличие ФО у 79% пациентов с ТБА, включенных в наше исследование и лишь небольшая часть больных через 5 лет лечения имела $ОФВ_1$ более 80% должного (5% среди применявших стандартную терапию ТБА и 14% - среди получавших биологическую терапию). Возможно, данный факт связан с тем, что мы включали пациентов с сопутствующей ХОБЛ и не у всех наших больных выявлялась атопия, поскольку в работах из реальной клинической практики, например, сообщалось о влиянии 1-годичного лечения омализумабом на улучшение функции легких ($ОФВ_1 \geq 80\%$) в течение 4-летнего наблюдения у значительной части больных тяжелой аллергической астмой, которые были сопоставимы с нашей выборкой по полу и возрасту [293].

Оценивать динамику уровней маркеров Т2-воспаления в группе биологической терапии было затруднительно, что обусловлено разным

механизмом действия препаратов. Так, МАТ против ИЛ-5 и его рецепторов понижают уровень ЭОЗ, а дупилумаб в ряде случаев повышает [189]. Среди наших применявших дупилумаб больных в течение первых 3-6 месяцев терапии у 4 пациентов отмечалась бессимптомная эозинофилия крови (1000-2000 кл/мкл) с последующей нормализацией количества ЭОЗ. При лечении бенрализумабом в течение первых 3-6 месяцев уровень ЭОЗ <50 кл/мкл был отмечен у 7 пациентов из 11. После прекращения его использования у части больных мы наблюдали постепенное повышение ЭОЗ.

Следует отметить, что использование препаратов ГИБТ у больных ТБА уменьшает не только частоту обострений, зависимость от СГКС и улучшает функцию легких, но и снижает не прямые затраты общества, включая продуктивность работы и число пропущенных рабочих дней, что было показано в ретроспективном одноцентровом исследовании у пациентов, получавших меполизумаб или бенрализумаб [221].

Чрезвычайно важным критерием является безопасность МАТ. У наших пациентов при их использовании не было тяжелых системных реакций (в том числе анафилаксий), тяжелых инфекций и глистных инвазий. Местные нежелательные явления (отек, гиперемия и редко – зуд в месте инъекции), как правило, наблюдались после нескольких первых введений препарата (от 2 до 6), в последующем данные реакции прекращались и ни в одном из случаев не явились поводом для отмены препарата. У двух пациентов в связи с недостаточным эффектом через 1-2 года потребовалась замена препаратов (омализумаба на дупилумаб и меполизумаба на бенрализумаб). Можно предположить, что с течением времени, когда в ходе терапии изменяются доминирующие пути воспаления, переключения с одного препарата на другой могут потребоваться большему числу пациентов. Известно, что в ходе лечения препаратами ГИБТ больных ТБА могут образовываться блокирующие антитела, снижающие эффективность лечения. По результатам систематического обзора и метаанализа 46 исследований примерно у 2,9% пациентов отмечена выработка антител против применявшихся биологических препаратов с наиболее высокой частотой (8,35%)

при использовании бенрализумаба и с наиболее низкой частотой (0%) – при лечении омализумабом и которая была связана с подкожным путем введения и более длинными интервалами между инъекциями [124].

В данной работе в силу относительно небольшого размера выборки не было возможности и не ставилось целью сопоставить эффективность разных препаратов биологической терапии при ТБА. Согласно шкале общего клинического впечатления пациента и врача (PGI-C и CGI-C, соответственно) в группе стандартной терапии через 5 лет проспективного наблюдения получили «минимальное улучшение», в группе больных с использованием биологической терапии в течение 5 лет сохранялось «выраженное улучшение», - по мнению самих пациентов и их лечащих врачей. В литературе имеются публикации из повседневной клинической практики, в которых сообщается о том, что эффективность биологической терапии ТБА по шкале GETE (Global Effectiveness Treatment Evaluation), оцененная врачами как «хороший» и «отличный» эффект, составила 36% для омализумаба, 58% для меполизумаба, 63% для бенрализумаба и 52% для дупилумаба; и на протяжении нескольких лет у 35% больных были переключения с одного биологического препарата на другой в силу разных причин, в том числе примерно у 22% - вследствие сохраняющихся симптомов астмы [169]. В исследовании с целью оценки схем смены терапии омализумабом и меполизумабом с использованием данных электронных медицинских карт было получено, что 17% (48/276) пациентов, получавших лечение омализумабом, и 33% (56/168) пациентов, получавших лечение меполизумабом, перешли на терапию другим биологическим препаратом как минимум один раз в течение периода последующего наблюдения (медиана 3,5 года). Из сменивших препарат биологической терапии по причине недостаточной эффективности перешли с терапии меполизумабом 84% (47/56) пациентов и 73% (35/48) получавших омализумаб [286]. В исследовании реальной клинической практики ZEPHYR 2 было отмечено снижение частоты обострений при переключении с омализумаба на бенрализумаб на 62%, с меполизумаба – на 53%, а снижение доли зависимых от СГКС пациентов – 36% и 31%, соответственно [238].

Особый интерес представляет лечение препаратами МАТ больных с сочетанием ТБА и ХОБЛ, поскольку такие пациенты в подавляющем большинстве случаев не включались в базовые клинические исследования, а именно курение более 10 пачко-лет и наличие ХОБЛ были критериями исключения. С другой стороны, многочисленные попытки лечения больных изолированной ХОБЛ препаратами биологической терапии, как правило, были unsuccessful. При стабильном течении ХОБЛ до 30% пациентов демонстрировали $ЭОЗ \geq 300$ кл/мкл в разные периоды, что позволяет предполагать значимость эозинофильного воспаления в их заболевании, хотя имеются и публикации, опровергающие роль повышенных ЭОЗ и FeNO в развитии обострений ХОБЛ [125, 344]. Фактически, после первых обнадеживающих результатов, МАТ против таких цитокинов как ИЛ-5, ИЛ-4 и ИЛ-13 (или их рецепторов), оказались недостаточно эффективны при ХОБЛ по сравнению с БА [270]. Также в этой связи изучались МАТ против ИЛ-1 β (канакинумаб) или ИЛ-1R1 (MEDI8968), ИЛ-8 (ABX-IL8), ИЛ-18 (MEDI2338), ИЛ-33 (MEDI3506) и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) (тезепелумаб). В настоящее время у пациентов с ХОБЛ продолжаются клинические исследования с моноклональными антителами против ИЛ-33 и его рецепторов, ИЛ-6, а также антипротеазными препаратами, ингибиторами внутриклеточной передачи сигнала, ингаляционными ингибиторами фосфодиэстеразы, блокаторами хемокинов, внутривенными и ингаляционными ингибиторами $\alpha 1$ -антитрипсина, антиоксидантами и др. [270].

В настоящей работе рассматривались пациенты с сочетанием тяжелой астмы и ХОБЛ, согласно биомаркерам имеющие критерии T2-воспаления ДП и было получено, что доля достигших КЗР по многим из основных исходов (за исключением влияния на частоту обострений ТБА) в течение года лечения препаратами МАТ не отличалась от больных ТБА без ХОБЛ [33]. Представляется практически важным, что наличие сопутствующей ХОБЛ у пациентов с тяжелой астмой при условии соответствия критериям T2-воспаления не является основанием для отказа от лечения при помощи ГИБТ.

Сходные результаты были опубликованы в 2017 году: данные австралийского регистра, содержащего данные 177 больных тяжелой астмой, получавших омализумаб в течение 6 месяцев в условиях реальной клинической практики и из них у 17 пациентов имелась сопутствующая ХОБЛ [276]. Получено, что омализумаб значительно улучшал качество жизни AQLQ и контроль астмы ACQ-5 как у больных астмой, так и при сочетании астмы и ХОБЛ, но показатели функции легких при наличии ХОБЛ не повышались. Авторы заключают, что омализумаб может быть полезен при одновременном присутствии у пациента ТБА и ХОБЛ, так как способствует достижению клинически значимого улучшения по контролю ACQ-5 (снижение среднего балла с 3,68 до 1,69, $p < 0,001$) и качеству жизни больных (повышение суммарного балла AQLQ с 4,03 до 5,56, $p < 0,016$). В течение 6 месяцев проводилось ретроспективное исследование пациентов с изолированной эозинофильной ТБА и в сочетании с ХОБЛ (по 42 пациента в каждой группе), которые получали меполизумаб или бенрализумаб [366]. Не выявлено различий по улучшению функции легких: так, $ОФВ_1$ повысился на 11% при одновременном наличии двух болезней и на 15% - у больных только тяжелой астмой ($p = 0,637$). Также на фоне лечения антиэозинофильными иммунобиологическими препаратами сходным оказалось и снижение суточной дозы СГКС: на 3 мг при сочетании ТБА и ХОБЛ и на 5 мг при астме ($p = 0,070$). Соответственно, антиэозинофильная терапия препаратами МАТ против ИЛ-5 и его рецептора показала клиническую эффективность как при изолированной ТБА соответствующего фенотипа, так и при наличии сопутствующей ХОБЛ. К ограничениям данных исследований можно отнести их короткий срок (всего 6 месяцев), отсутствие строгого подтверждения диагноза ХОБЛ согласно данным КТ или диффузионной способности легких, а наиболее существенным представляется, что не получены данные о воздействии на обострения заболевания – самый главный клинический исход лечения [276, 366].

В ближайшие годы арсенал моноклональных препаратов для лечения БА будет далее расширяться, проводятся клинические исследования препаратов, направленные на различные ключевые медиаторы воспаления из группы

аларминов (ИЛ-33, ИЛ-25, тимический стромальный лимфопоэтин (ТСЛП)), а также CRTH2 и др. Чрезвычайно важным представляется поиск предикторов эффективности лечения препаратами ГИБТ. Некоторые факторы, позволяющие прогнозировать успешное лечение данным классом препаратов, уже присутствует в отечественных клинических рекомендациях по лечению бронхиальной астмы и международных согласительных документах. Среди изучаемых явлений важно отметить возраст начала астмы (в детском или во взрослом возрасте), воспалительный фенотип и особое внимание обращается на сопутствующие заболевания, которые без должного лечения ухудшают контроль астмы и которые также могут быть связаны с T2-воспалением (например, АР, атопический дерматит, хронический полипозный риносинусит).

В настоящей работе было выявлено, что при длительном использовании препаратов ГИБТ в реальной клинической практике у большинства пациентов ТБА выявлено снижение числа обострений, потребности в СГКС, улучшение контроля, качества жизни и показателей функции легких, что согласуется с результатами РКИ. Существенных побочных эффектов иммунобиологических препаратов зарегистрировано не было. В процессе длительного (до 5 лет) лечения сохраняется высокая эффективность и безопасность биологической терапии.

Большое значение имеет правильный отбор пациентов для ГИБТ. В совместных рекомендациях ERS/ATS 2020 предлагается, в частности, рассматривать использование препаратов против ИЛ-5 и рецептора к ИЛ-5 для взрослых пациентов с тяжелой эозинофильной астмой. В качестве пограничного значения для принятия решения об инициации терапии против ИЛ-5 рекомендуется использовать ЭОЗ крови ≥ 150 кл/мкл при наличии обострений астмы в анамнезе. Предполагается, что подростки и взрослые пациенты с тяжелой БА лучше ответят на терапию анти-IgE, если ЭОЗ крови у них будут выше 260 кл/мкл и $FeNO \geq 19,5$ ppb. Препараты против ИЛ-4/ИЛ-13 следует рассматривать для больных с тяжелой эозинофильной астмой и для пациентов с гормонозависимой ТБА без учета уровня ЭОЗ крови.

Согласно полученным данным, через 3 месяца терапии МАТ у значительной части больных ТБА можно оценить ответ на терапию, что не противоречит сроку оценки эффективности в 16 недель, рекомендуемому в международных и отечественных руководствах [19, 201]. Важными предикторами ответа в ходе лечения можно считать прирост показателей функции легких (а также переход положительной пробы с бронхолитиком в отрицательную) и снижение маркеров Т2-воспаления (ЭОЗ, FeNO) (Приложение В).

При оценке возможности достижения новых целей лечения БА (контроль астмы, клиническая и полная ремиссия в нашей выборке в ходе 5-летнего наблюдения было выявлено, что доля достигающих их пациентов была выше среди получающих биологическую терапию по сравнению с получавшими только стандартное лечение) [66,131, 154]. Так, доля достигших клинической ремиссии астмы (отсутствие обострений астмы, отсутствие потребности в СГКС, достижение контроля симптомов и оптимизированная функция легких) через год лечения составила 8% среди больных, получавших стандартную терапию и 18% ($p>0,05$) у пациентов с дополнительной терапией препаратами МАТ. Следует отметить, что значимые различия между группами наших больных отмечались после третьего года лечения, что подтверждает необходимость длительной терапии препаратами моноклональных антител. Во многих случаях пациенты не соответствовали критериям клинической или полной ремиссии ввиду недостижения оптимальных показателей функции легких (прирост $ОФВ_1$ на 100 мл и более или $ОФВ_1 \geq 80\%$ должного), поскольку у больных ТБА, особенно с длительным течением болезни, происходит ремоделирование ДП и достижение нормальных значений $ОФВ_1$ или прироста по этому показателю представляется маловероятным. Сходные тенденции отмечены в исследовании реальной клинической практики в Испании, в котором оценивались результаты лечения меполизумабом через 12 месяцев: было получено, что отсутствие обострений (первый критерий клинической ремиссии) и курсов СГКС (второй критерий) наблюдались у 45% больных астмой, если добавить достижение контролируемой или частично контролируемой астмы ($АСТ \geq 20$ баллов), то через год 38% пациентов соответствовали трем критериям,

добавление четвертого критерия $ОФВ_1 \geq 80\%$ от должного снижало долю достигших клинической ремиссии до 30% [131]. Практически важным представляется, что у части получавших только стандартную терапию пациентов с ТБА также отмечалось наступление клинической и, реже, полной ремиссии заболевания. В рандомизированных КИ препаратов моноклональных антител (группы плацебо) и в реальной практике (в том числе в настоящей работе) у ряда пациентов при использовании оптимизированного регулярного стандартного лечения прекращались обострения, не возникало потребности в СГКС, симптомы астмы контролировались и улучшалась функция легких, что вновь подчеркивает необходимость тщательной ревизии ранее проводившегося лечения больных перед принятием решения об инициации ГИБТ.

Следующим важным моментом следует признать своевременность начала биологической терапии у больных ТБА, что позволит снизить риски ремоделирования ДП и необратимого снижения функции легких, а также развития тяжелых побочных эффектов от частого и длительного использования СГКС. В настоящей работе значимым предиктором успешной терапии больных ТБА были более высокие показатели $ОФВ_1$. В Post hoc анализе исследования реальной практики REDES также было показано, что клинической ремиссии реже удавалось достичь у пациентов с исходно низкими показателями спирометрии и более плохим контролем симптомов, у гормонозависимых больных с более высокой суточной дозой СГКС [215, 305]. С позиции соотношения «стоимость-эффективность» препаратов ГИБТ чрезвычайно важным является определение предикторов ответа на лечение у пациентов с ТБА, в особенности зависимых от СГКС, а также своевременное выявление не отвечающих на биологическую терапию пациентов и решение вопроса о замене препарата или использовании иного метода лечения [68] (Приложение А, Приложение В).

При прогнозировании эффекта лечения у больных ТБА с использованием метода пошагового включения переменных в логистической регрессии, было выявлено, что наиболее значимым параметром, ассоциированным с достижением КЗР по снижению числа обострений ТБА через 12 месяцев в изучаемой популяции

было количество обострений в течение предшествующего года. Сходные результаты неоднократно были получены в РКИ по изучению эффективности препаратов ГИБП и исследованиях повседневной клинической практики, где более выраженное действие на обострения отмечалось у пациентов, исходно имевших большее число обострений БА («чем хуже, тем лучше»). Было получено, что для пациентов с ТБА дополнительное применение ГИБТ повышает риск благоприятного исхода (т.е. достижения КЗР по снижению числа обострений) в 7,6 раз по сравнению с получающие только стандартную терапию.

Следовательно, практически каждый больной тяжелой астмой, у которого не удается достичь контроля на фоне применения оптимизированной стандартной терапии, должен быть оценен в качестве возможного кандидата для получения биологической терапии препаратами МАТ.

Использование полученных через 3 месяца показателей (функции легких, биомаркеров воспаления, суточной потребности в КДБА) дополнительно к исходным характеристикам существенно повышает точность прогнозирования как для получающих только стандартную терапию, так и для пациентов с ТБА, в лечении которых дополнительно применяется ГИБТ. Соответственно, через 3 месяца лечения, оценив направленность и выраженность сдвига динамических параметров, в большинстве случаев врач сможет принять решение об эффективности или недостаточной эффективности проводимой терапии тяжелой астмы и своевременно провести ее модификацию.

Выполнение настоящей работы хронологически совпало с перенесенной всем человечеством пандемией COVID-19. Систематический обзор и мета-анализ, посвященный астме и новой коронавирусной инфекции (2021 год), включивший сведения более чем о 587000 больных, позволил сделать вывод, что среди больных COVID-19 частота астмы значимо не отличается от общей распространенности в популяции [77]. Имеющиеся сведения о взаимном влиянии этой инфекции и астмы тяжелого течения, а также применяемого лечения противоречивы. При оценке риска возникновения COVID-19 и тяжести его течения важно учитывать различные

фенотипы астмы, сопутствующие заболевания и используемые методы терапии [75, 332].

Представляется важным, что не во всех посвященных БА и новой коронавирусной инфекции опубликованных работах была дана подробная характеристика пациентов, включая тяжесть и уровень контроля симптомов, расу, возраст и, в особенности, фенотипы заболевания. В настоящей работе среди больных ТБА с атопией 66% заболели COVID-19 и из них были госпитализированы 28%, среди пациентов без атопии заболели 63% ($p>0,05$) и лечение в стационаре потребовалось 38% заболевших ($p>0,05$). Соответственно, не выявлено воздействия атопии на возникновение COVID-19, но у пациентов с атопическим фенотипом астмы отмечена тенденция к более легкому течению новой коронавирусной инфекции. В ряде исследований было отмечено, что при аллергической астме исходы COVID-19 были менее тяжелыми, чем при неаллергической; наличие АР могло давать защитный эффект против тяжелого течения вызванной вирусом SARS-CoV-2 инфекции, а наличие атопии сопровождалось меньшим числом осложнений COVID-19 [64, 72, 83, 324].

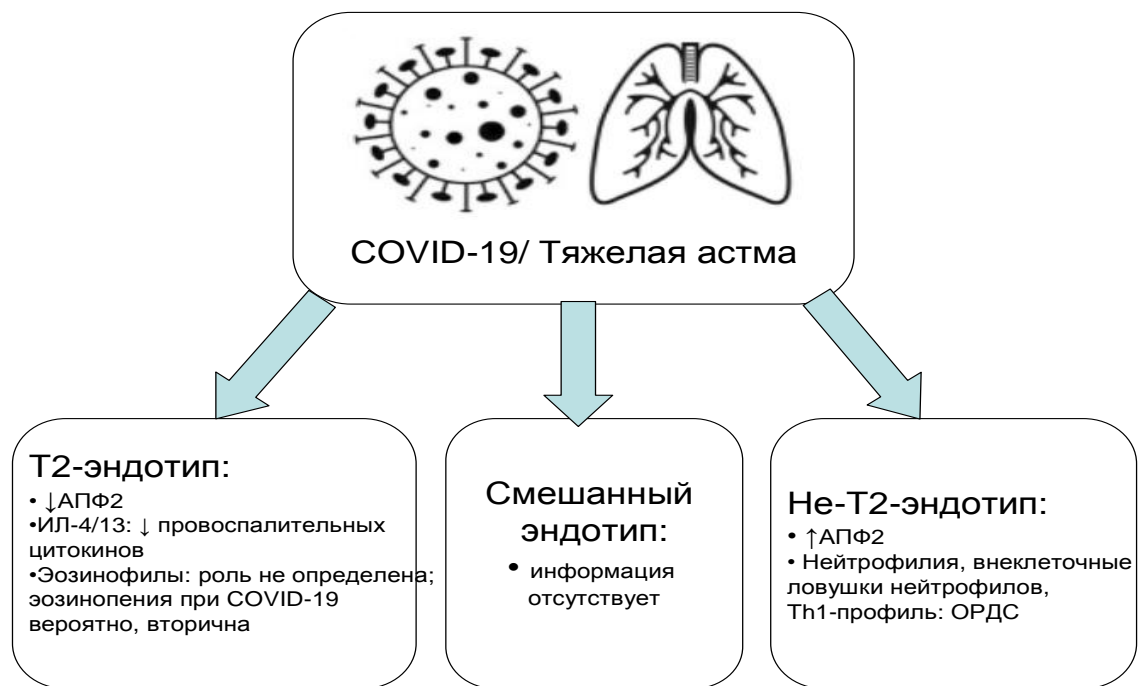
В действительности складывается такое мнение, что больные неаллергической астмой в большей степени подвержены заболеваемости COVID-19 [331]. Известно, что у пациентов с аллергическим вариантом астмы имеется снижение экспрессии АПФ2, который является необходимым для связывания коронавируса; в исследованиях *in vitro* было показано, что ИЛ-13 тоже уменьшает экспрессию рецепторов к АПФ2 [281]. Одна из рабочих гипотез основывается на противовоспалительных свойствах ИГКС и их негативном воздействии на развивающийся цитокиновый шторм. Было отмечено, что в период пандемии COVID-19 из-за страха перед развитием заболевания у больных астмой улучшался комплайнс проводимой терапии, в том числе ИГКС [214]. Показано, что использование ИГКС (с учетом тяжести астмы) связано с более низкой экспрессией АПФ2 и клеточной протеазы TMPRSS2 и поэтому приверженность пациентов к приему ИГКС может являться значимым и не всегда учитываемым фактором, который, в определенной степени, способен объяснить противоречивость

некоторых работ в отношении БА и риска развития новой коронавирусной инфекции [281]. Значение могут иметь определенные свойства разных ИГКС, в том числе интенсивность депозиции в дистальных ДП и предположительное воздействие на экспрессию АПФ клетками-пневмоцитами второго типа [281]. Далее, очень важным в этой связи является курение; экспрессия АПФ2 оказывалась выше у курящих по сравнению с некурящими по данным выполненных биопсий бронхов, и, соответственно, можно было предположить, что курение усиливает проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки [281]. Согласно полученным в настоящей работе результатам, курение было ассоциировано с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции у пациентов с ТБА.

Обсуждается, что часть связанных с Т2-ответом факторов (в том числе цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13, аккумуляция эозинофилов и др.) потенциально могут обладать протективным действием в плане развития COVID-19 из-за наличия у них противовоспалительных свойств [242]. Для ИЛ-4 было показано, что данный цитокин, ввиду подавления Т-хелперов первого типа и множества провоспалительных (ассоциированных с Т1-ответом) цитокинов, включая ИЛ-1 β , TNF- α , ИЛ-6 и ИЛ-12, - способен подавлять иммунный ответ 1-го типа [242]. ИЛ-13 способен осуществлять иммунорегуляцию за счет подавления секреции провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и ряда хемокинов (макрофагальный воспалительный протеин-1 α и -1 β , ИЛ-8, моноцитарный хемотактический протеин-3). Опосредованное ИЛ-13 воспаление играет важную роль в подавлении АПФ2 и регуляции клеточной протеазы TMPRSS2 [281].

Влияние эозинофилов на возбудитель SARS-CoV-2 неясно и может вовсе отсутствовать, хотя потенциально эти клетки могут оказывать защитный эффект в отношении ряда вирусов [214]. При новой коронавирусной инфекции нередко встречается эозинопения и, предположительно, ее возникновение не имеет принципиального самостоятельного значения в течении болезни и связано с подавляющим действием интерферона (ИФН) первого типа на жизненный цикл эозинофилов [214]. В случаях, когда ТБА не сопровождалась выраженным Т2-воспалением, но имелись высокие значения ИФН, была выявлена повышенная

экспрессия рецепторов АПФ2, которая может увеличить риск COVID-19 [242]. При системном воспалении происходит активизация нейтрофилов и высвобождаются их внеклеточные ловушки и этот процесс был описан в развитии поражений легких, в частности, при ОРДС [328]. Поскольку при отсутствии Т2-эндотипа тяжелой астмы определяется преимущественно нейтрофильное воспаление ДП, не Т2-воспаление может быть фактором, который утяжеляет течение новой коронавирусной инфекции [332]. Основные данные об эндотипах ТБА и механизмах COVID-19 представлены на Рисунке 8.4.



АПФ2 – рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2; COVID-19 – коронавирусная болезнь 2019; ИЛ – интерлейкин, Th1 – клетка Т-хелпер 1 типа; ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

Рисунок 8.4 - Основные имеющиеся данные об эндотипах тяжелой астмы и механизмах болезни COVID-19 [332]

С учетом вышеперечисленных фактов, теоретически можно было ожидать, что применение ГИБТ против основных цитокинов Т2-воспаления будет ассоциировано с более частым возникновением COVID-19 и его более тяжелым течением. Исходя из результатов, полученных в нашей выборке, биологическая терапия при ТБА не повышала риск заболеть COVID-19 и не приводила к

увеличению тяжести течения данной инфекции. Тем самым были подтверждены данные большого когортного исследования 545 пациентов с ТБА (Rial M.J. и соавторы, 2021 год), в котором не было выявлено повышенного риска новой коронавирусной инфекции у получавших биологическую терапию больных и не показало отличий между разными препаратами МАТ [127]. Сведения из Итальянского регистра больных тяжелой астмой, в котором получавшие анти-ИЛ-5-препараты пациенты переносили COVID-19 в 71% случаев, что было чаще, чем среди применявших анти-IgE-препараты (29% случаев) требуют дальнейших исследований, так как абсолютное число случаев было небольшим [144].

Вполне возможно, что нацеленные против цитокинов Т2-воспаления МАТ будут снижать вызываемые COVID-19 обострения ТБА за счет своего противовоспалительного действия и, вероятно, за счет специфических противовирусных характеристик [331]. Омализумаб может способствовать уменьшению синтеза ИФН первого типа через перекрестное связывание с IgE. Меполизумаб, бенрализумаб и реслизумаб способны повышать отношение ИФН- γ / ИЛ-5 мРНК, что может понижать выброс вируса и способствовать более быстрой очистке организма [331]. Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 играют свою роль в возникновении и разрешении вирусных инфекций в нижних ДП, при этом преимущественно с ИЛ-4 связано переключение образования антител на IgE, а ИЛ-13 способствует формированию бронхиальной гиперреактивности и ремоделирования ДП [331]. Согласно данным Lommatzsch M. и соавт. (2020 год), посредством даун-регуляции расположенных на дендритных клетках высокоаффинных рецепторов к IgE и усиливая противовирусный иммунитет, терапия омализумабом может защищать от тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [243]. Среди леченых омализумабом больных (Patrucco F., 2021 год) не отмечалось более тяжелого течения COVID-19 или склонности к развитию обострений БА [331]. В 2023 году опубликованы результаты применения меполизумаба в условиях реальной клинической практики у больных ТБА в 10 странах европы с 2016 по 2021 годы. В этой работе данные, полученные в допандемийный период и во время пандемии новой коронавирусной инфекции,

оценивались отдельно и для них были выявлены сходные тенденции в плане снижения частоты обострений и частоты применения СГКС, которые в целом подтверждают результаты рандомизированных КИ [188]. Соответственно, ориентируясь на полученные к настоящему времени результаты, в период пандемии вызванной вирусом SARS-CoV-2 инфекции, рекомендуется продолжать лечение тяжелой астмы препаратами ГИБТ (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб и дупилумаб) [332].

Среди включенных в настоящее исследование пациентов за время пандемии COVID-19 было отмечено более частое применение видеоконсультаций и телефонных визитов вместо рутинных очных визитов к врачу. Определенная часть больных ТБА в период пандемии COVID-19 смогли обучиться и начали самостоятельно вводить себе препараты ГИБТ. Согласно данным Eger К. (2022 год), в шестнадцати странах Европы, включая Российскую Федерацию, во время пандемии COVID-19 произошли некоторые изменения в ведении больных ТБА, что выразилось в более частом применении телефонных/видео консультаций, а также в самостоятельном использовании пациентами препаратов ГИБТ (в домашних условиях). Следует отметить, что большинство больных эти изменения устраивали и контроль симптомов астмы у них не ухудшился [355].

В обзоре журнала ВОЗ в 2020 г. поднимались два критически важных вопроса: 1.) Повышает ли биологическая терапия астмы риск заболеть COVID-19? и 2.) Если заболевание COVID-19 возникло, будет ли оно иметь более тяжелое течение у пациентов с биологической терапией, или данная терапия поможет снизить риск и тяжесть инфекции [143]? Исходя из полученных в настоящей работе результатов, биологическая терапия при ТБА не повышала риск возникновения COVID-19 и не приводила к увеличению тяжести течения данной инфекции. Использование препаратов моноклональных антител против основных цитокинов T2-воспаления у пациентов с ТБА снижало тяжесть течения COVID-19. Перенесенная новая коронавирусная инфекция вызывала ухудшение контроля симптомов у многих больных ТБА; обострения астмы развивались примерно у пятой части пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования продемонстрировали важность комплексного подхода к процессу диагностики и лечения пациентов с ТБА, учитывая выраженное социально-экономическое значение этого заболевания.

Было выявлено, что ТБА гетерогенна и представлена разными эндотипами и фенотипами. Подавляющее большинство больных тяжелой астмой имеют Т2-эндотип заболевания и сочетание нескольких фенотипов, из которых самым частым является аллергический, а наиболее стабильным – аспириновая астма, астма с ФО ДП и ХОБЛ. На фоне современной терапии почти в половине случаев возможно уйти от гормонозависимой астмы и в $\frac{3}{4}$ случаев – добиться снижения частоты тяжелых обострений.

Наличие анамнеза курения и/или ФО ДП у больных ТБА не всегда сопровождается наличием сопутствующей ХОБЛ. Фенотип тяжелой астмы с ФО ДП по клинико-функциональным характеристикам занимает промежуточное положение между ТБА без ФО и ТБА в сочетании ХОБЛ. При логистическом регрессионном анализе было получено, что риск формирования ФО (которую во многом считают следствием ремоделирования ДП) у больных БА значимо увеличивали следующие факторы: отсутствие контроля астмы (в 7,3 раза), дебют заболевания до 25 лет (в 1,6 раза), отягощенная в плане аллергических заболеваний наследственность (в 1,7 раза), аллергия к клещам домашней пыли (в 1,8 раза), пневмонии в анамнезе (в 3 раза) и пассивное курение (в 6,5 раз).

При имеющейся сопутствующей ХОБЛ астма протекает более тяжело, чем изолированные заболевания. Функционально сочетание двух болезней напоминает ХОБЛ, а по профилю маркеров воспаления ДП – тяжелую астму. При лечении ТБА препаратами ГИБТ сопутствующая ХОБЛ снижает вероятность достижения клинически значимой разницы по уменьшению частоты обострений, но значимо не ухудшает другие клинические исходы (контроль, КЖ, функция легких).

Показано, что наиболее высокая частота повышенных маркеров T2-воспаления (ЭОЗ, FeNO) имела при аллергической, аспириновой астме и при сочетании с полипозом носа, более низкие значения отмечались при неаллергической астме, наличии ожирения и сочетании ТБА с ХОБЛ. При ретроспективном исследовании показана значительная вариабельность и низкая стабильность данных маркеров, что подчеркивает необходимость неоднократного измерения их уровней при определении эндотипа ТБА и решения вопроса о назначении ГИБТ.

При лечении больных тяжелой астмой препаратами биологической терапии уровни маркеров быстро и выражено снижаются, в отличие от уровней ЭОЗ и FeNO у пациентов, получавших только стандартную терапию. После завершения биологической терапии у значительной части больных уровни маркеров через год снова повышаются, что свидетельствует об активизации T2-воспаления, что сопровождается ухудшением контроля астмы и в последующем – возобновлением тяжелых обострений, поэтому представляется, что для эффективного лечения пациентов с ТБА применение препаратов ГИБТ должно быть длительным и постоянным.

В рамках проведенного исследования установлена сопоставимая с данными международных клинических исследований эффективность ГИБТ. В течение 5-летнего проспективного наблюдения за пациентами с ТБА, получавшими только стандартную, а также стандартную и дополнительно биологическую терапию было выявлено, что высокосignимые различия по частоте обострений отмечаются уже через 1 год и эти различия сохраняются в последующем на протяжении 5 лет, без тенденции к уменьшению эффекта. При использовании биологической терапии в течение первого года отмечено улучшение контроля заболевания и КЖ больных, а также была получена возможность начать снижение суточной дозы СГКС у пациентов с ГЗТБА. Через 5 лет лечения примерно у половины гормонозависимых больных тяжелой астмой удалось полностью отменить СГКС, у большинства оставшихся зависимыми от СГКС была снижена их доза. Клинически значимое улучшение функции легких у получавших биологическую терапию пациентов по

сравнению с получавшими только стандартную терапию выявлено через 2 года, достигнутый эффект сохранялся в последующем.

Биологическая терапия в лечении больных ТБА характеризовалась благоприятным профилем безопасности. На протяжении 5 и более лет лечения связанных с генно-инженерной биологической терапией системных НЯ (в том числе анафилаксий) не было, местные нежелательные явления (отек, гиперемия, зуд в месте инъекции) встретились в 14% случаев, были недолгими и нетяжелыми.

Доля пациентов, достигающих новых целей лечения ТБА (клинической ремиссии астмы - с полным контролем симптомов, отсутствием обострений, потребности в СГКС и хорошей функцией легких, либо полной ремиссии – с нормализацией уровней биомаркеров дополнительно к критериям клинической ремиссии) была выше среди получающих дополнительную биологическую терапию относительно получающих только стандартную терапию и более выраженные отличия отмечались после третьего года лечения.

В работе представлены клинические случаи лечения наиболее сложных пациентов с ТБА, которые демонстрируют эффективность биологической терапии у больных с сочетанием нескольких фенотипов: с гормонозависимой, аспириновой, тяжелой аллергической и неаллергической астмой, с наличием ФО ДП, с сопутствующим полипозом носа и с многочисленными осложнениями длительной стероидной терапии. Также показана возможность результативного переключения с одного препарата МАТ на другой как в случае исходно недостаточного эффекта (омализумаб-дупилумаб), так и в случае утраты («ускользания») изначально хорошего ответа через 2 года лечения (меполизумаб-бенрализумаб).

В настоящем исследовании производилось математическое моделирование ответа на лечение (только стандартная терапия, стандартная и дополнительно ГИБТ, любой вариант терапии) у больных ТБА. Представлены 6 моделей, включающие базовые характеристики пациентов с тяжелой астмой, а также показатели, полученные через 3 месяца лечения. При прогнозировании ответа больных ТБА на проводимое лечение наиболее значимым параметром, связанным с достижением КЗР по снижению числа обострений через 12 месяцев, было

количество обострений в течение предшествующего года. Дополнительное применение ГИБТ повышало риск благоприятного исхода (т.е. достижения КЗР по снижению числа обострений) в 7,6 раз по сравнению с получающие только стандартную терапию. Использование полученных через 3 месяца показателей (функции легких, биомаркеров воспаления, суточной потребности в КДБА) дополнительно к исходным характеристикам существенно повышало точность прогнозирования как для получающих только стандартную терапию, так и для пациентов с ТБА, в лечении которых дополнительно применяется ГИБП.

В период пандемии COVID-19 проводимая ГИБТ у больных ТБА не повышает риск возникновения SARS-CoV-2 инфекции и не сопровождается ее более тяжелым течением, и поэтому данный вид лечения прерывать не рекомендуется. Перенесенный COVID-19 вызывал ухудшение контроля симптомов у многих больных ТБА и провоцировал возникновение обострений астмы примерно у пятой части пациентов.

В процессе выполнения данной работы обоснована целесообразность перечня обследований для пациентов с ТБА, которым планируется или проводится генно-инженерная биологическая терапия, а также графика визитов к врачу (пульмонологу или аллергологу-иммунологу), проводящему иммунобиологическую терапию больным тяжелой астмой. Разработан и статистически обоснован перечень показателей - предикторов ответа и неответа на биологическую терапию, которые следует оценить через 3 месяца для принятия обоснованного решения о прекращении или продолжении лечения конкретным препаратом МАТ против основных цитокинов Т2-воспаления.

ВЫВОДЫ

1. При тяжелом течении бронхиальной астмы наиболее часто встречается аллергический фенотип, астма с фиксированной бронхиальной обструкцией, ожирением, гормонозависимая и аспириновая БА, а также сочетание астмы с ХОБЛ. У большинства пациентов наблюдается сочетание нескольких фенотипов заболевания.

2. Аспириновая астма, фенотип астмы с фиксированной бронхиальной обструкцией, сочетание астмы и ХОБЛ при тяжелой бронхиальной астме встречаются чаще, а аллергический фенотип - реже, чем при бронхиальной астме легкого и средней тяжести течения.

3. Наиболее стабильными фенотипами тяжелой бронхиальной астмы являлись аспириновый и сочетание с хронической обструктивной болезнью легких. Менее стабильны аллергическая, гормонозависимая бронхиальная астма и фенотип с фиксированной бронхиальной обструкцией.

4. У подавляющего числа (94%) больных тяжелой бронхиальной астмой диагностирован Т2-эндотип заболевания, при этом частота повышения его биомаркеров зависит от фенотипа.

5. У пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших в течение 5 лет иммунобиологические препараты, отмечалось стойкое достоверное снижение частоты обострений, улучшение контроля, функции легких, качества жизни, сокращение потребности в поддерживающем лечении системными глюкокортикоидами по сравнению с больными, которым назначалась стандартная терапия.

6. В течение 5 лет наблюдения системных нежелательных реакций при введении иммунобиологических препаратов не зарегистрировано. Местные нежелательные явления (отек, гиперемия, зуд в месте инъекции) отмечены у 14% пациентов.

7. Наиболее значимым предиктором эффективности биологической терапии при тяжелой БА является частота обострений в течение предшествующего

года. Положительная динамика функции легких, биомаркеров T2- воспаления, снижение суточной потребности в короткодействующих β 2-агонистах через 3 месяца после начала лечения существенно повышает точность прогнозирования успеха долгосрочной терапии.

8. У значительной части больных тяжелой бронхиальной астмой через год после отмены биологических препаратов уровни эозинофилов периферической крови и FeNO восстанавливаются до исходных значений, что предшествует ухудшению контроля симптомов и увеличению частоты обострений

9. Иммунобиологическая терапия не повышает риск развития COVID-19 и не приводит к его более тяжелому течению. Перенесенный COVID-19 ухудшает контроль тяжелой бронхиальной астмы у значительной части больных и провоцирует развитие обострений примерно у 20% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения эндотипов и фенотипов тяжелой бронхиальной астмы рекомендуется как минимум трехкратное определение уровня эозинофилов крови, общего IgE и FeNO (исходно, а также через 1 и 3 месяца стандартной терапии).
2. Пациенты, имеющие частые обострения и/или гормонозависимую тяжелую бронхиальную астму должны направляться в специализированный центр для решения вопроса о назначении биологической терапии.
3. Эффективность иммунобиологических препаратов (контроль астмы, потребность в короткодействующих β 2-агонистах, спирометрия с бронхолитической пробой) должна оцениваться не ранее 3 месяцев после начала лечения.
4. Измерение уровней эозинофилов крови и FeNO каждые 3 месяца после отмены иммунобиологических препаратов рекомендуется для прогнозирования ухудшения течения тяжелой бронхиальной астмы.
5. Во время эпидемии COVID-19 следует продолжать лечение иммунобиологическими препаратами для предупреждения потери контроля и развития обострений тяжелой бронхиальной астмы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Необходима дальнейшая разработка композитного пациент-ориентированного метода оценки эффективности проводимой терапии ТБА, который позволил бы лечащему врачу принимать обоснованные решения о необходимости продолжения или прекращения терапии.

Представляется насущной потребность в дальнейшей верификации предикторов ответа на стандартную терапию астмы, а также на разные препараты ГИБТ.

Появляющиеся в реальной клинической практике препараты ГИБТ для лечения не Т2-астмы (Тезепелумаб и другие) могут существенно расширить возможность помощи тем пациентам с ТБА, которые в настоящее время не имеют показаний к назначению существующих препаратов, направленных против цитокинов Т2-воспаления.

При недостаточной эффективности применяемого лечения больных ТБА препаратами ГИБП могут быть рассмотрены возможности переключения или сочетания препаратов с разным механизмом действия. Требуются исследования пациентов с ТБА, продолжающих и прекративших ГИБП, для изучения болезнью-модифицирующего действия данного вида лечения.

Концепция более раннего (через 3 месяца), чем это предлагается в действующих отечественных и международных рекомендациях (через 4-6 месяцев), принятия решения об эффективности или неэффективности разных методов лечения ТБА, предложенная нами на основании результатов, полученных в процессе исследования, требует дальнейшего подтверждения и наблюдения за пациентами.

Диагностическая неопределенность, с которой встречается врач первичного звена при постановке диагноза ТБА, особенно при сочетании у пациента

нескольких сложных для диагностики и лечения фенотипов, диктует необходимость проспективного наблюдения таких лиц в условиях специализированного центра: выполнение фенотипирования и эндотипирования, принятие решения о необходимости ГИБТ и ее проведение. Большое значение имеет дальнейший поиск и верификация маркеров воспаления, которые бы были патогенетически связаны с процессами, происходящими в ДП пациентов с ТБА, помогали при постановке диагноза и, изменяясь соответственно при разных вариантах лечения, давали представление и ориентировали в плане эффективности терапии, с одной стороны, а с другой – необходимы стабильные маркеры эндотипов, с помощью которых было бы возможно приступать к прецизионной терапии как можно раньше, не допуская процессов ремоделирования ДП и необратимой потери функции легких.

В связи с меняющейся в настоящее время концепцией, согласно которой целью лечения БА становится не контроль, а состояние клинической или полной ремиссии астмы, требуется проспективное наблюдение за пациентами с ТБА. Это важно для определения достижимости новых целей лечения.

Своевременная диагностика ТБА, определение ее эндотипов и фенотипов и своевременно назначенная (с учетом индивидуальных особенностей пациента) прецизионная терапия ТБА может способствовать снижению тяжелого социально-экономического бремени этого заболевания. Вопросы уменьшения прямых и непрямых затрат при разных вариантах лечения тяжелой астмы также требуют дальнейшего изучения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТП - антилейкотриеновые препараты

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АР – аллергический ринит

БА – бронхиальная астма

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

БГР - бронхиальная гиперреактивность

БД — бронходилатационный

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГЗТБА - гормонозависимая тяжелая бронхиальная астма

ГНЗТБА - гормонезависимая тяжелая бронхиальная астма

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДДБА - длительно действующие β -агонисты

ДДХЛ – длительно действующие холинолитики

ДП – дыхательные пути

КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты

КЖ – качество жизни

КЗР – клинически значимая разница

КИ – клинические исследования

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИКЧ - индекс курящего человека

ИМТ – индекс массы тела

ИЛ — интерлейкин

ИФН - интерферон

МАТ – моноклональные антитела

ММП — матричная металлопротеиназа

МОС₅₀ - максимальная объемная скорость выдоха на уровне выдоха 50 % ФЖЕЛ

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОФВ₁/ФЖЕЛ – отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ
ОШ – отношение шансов
ПСВ – пиковая скорость выдоха
РФ – Российская Федерация
СГКС – системные глюкокортикостероиды
СРБ — С-реактивный белок
ТБА – тяжелая бронхиальная астма
ТСЛП – тимический стромальный лимфопоэтин
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова – Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург)
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФО – фиксированная обструкция
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЭОЗ – эозинофилы периферической крови
АСО - asthma-COPD overlap - перекрест астма-ХОБЛ
АСQ-5 – Asthma Control Questionnaire-5 - русскоязычная версия вопросника для оценки контроля астмы, содержащая 5 вопросов
ATS - American Thoracic Society - Американское торакальное общество
САТ — оценочный тест COPD Assessment Test
COVID-19 - COronaVirus Disease 2019, заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV2
ERS - European Respiratory Society - Европейское респираторное общество
FeNO – Fractional exhaled nitric oxide - фракционный оксид азота выдыхаемого воздуха
IgE - иммуноглобулин класса E
ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2 типа

GINA - Global Initiative for asthma - Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - глобальная инициатива по борьбе с хронической обструктивной болезнью легких

SGRQ - St. George's Respiratory Questionnaire – русскоязычная версия вопросника госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы лечения бронхиальной астмы / А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, Г.Р. Сергеева, И.В. Цуканова // Терапия. – 2022. – Том 53, №1 – С. 133-141.
2. Архипов, В. В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В. В. Архипов, Е. В. Григорьева, Е. В. Гавришина // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 87-93.
3. Архипов, В. В. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β -агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой / В. В. Архипов, З. Р. Айсанов, С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2021. – Т. 31. – № 5. – С. 613-626.
4. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ / А. Г. Чучалин, Л. М. Огородова, Ф. И. Петровский [и др.] // Пульмонология. – 2004. – № 6. – С. 68-77.
5. Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике / Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко // Пульмонология. – 2020. – Том 30, № 4. – С. 437-445.
6. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / А. С. Белевский, Н. М. Ненашева, Н. Ю. Кравченко [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 7. – С. 865-871.
7. Емельянов, А.В. Актуальные вопросы лечения бронхиальной астмы / А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, Г.Р. Сергеева // Фарматека. – 2017. - №4. – С. 34–38.
8. Емельянов, А.В. Актуальные вопросы лечения легкой бронхиальной астмы / А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, Г.Р. Сергеева, М.С. Партави // Терапия. – 2019. – Том 32, №6. – С. 139-142.

9. Емельянов, А.В. Безопасность комбинированной терапии сальметеролом и флутиказона пропионатом у больных бронхиальной астмой / А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева // Пульмонология. – 2009. - №5 – С. 107-112.
10. Емельянов, А.В. Бронхиальная астма в пожилом и старческом возрасте: особенности диагностики и лечения / А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, Г.Р. Сергеева // Фарматека. - 2020. - № 5. – С. 85-94.
11. Емельянов, А.В. Бронхиальная астма: как улучшить отдаленные результаты лечения? / А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева // Consilium medicum. – 2010. – Том 12, №3. - С. 80-84.
12. Емельянов, А.В. Динамика маркеров Т2-воспаления в процессе лечения у больных тяжелой бронхиальной астмой // А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 4. – С. 47.
13. Емельянов, А.В. Легкая бронхиальная астма: современная концепция лечения / А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, Г.Р. Сергеева // Медицинский совет. – 2019. - Том 15. - С. 31-38.
14. Емельянов, А. В. Реслизумаб в лечении тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы / А. В. Емельянов, А. С. Белевский // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1. – С. 56-59.
15. Емельянов, А.В. Терапия единым ингалятором – современный подход к лечению бронхиальной астмы / Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Сергеева Г.Р. // Практическая пульмонология/ - 2020. - № 4. - С. 3-8.
16. Емельянов, А.В. Тяжелая бронхиальная астма / А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева, Е.В. Лешенкова // Медицинский совет. – 2014. - №16. – С. 18-22.
17. Емельянов, А.В. Характеристика взаимосвязи аллергического ринита и бронхиальной астмы / А.В. Емельянов, Т.Е. Елизарова, Г.Р. Сергеева // Российский аллергологический журнал. - 2010. - №5. - С. 75-80.
18. Клиническая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов, О.В. Коровина, [и др.] // Медицинский совет. – 2015. - № 16. – С. 46-49.

19. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» / Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. – 2021. – 114 с. – [Электронный ресурс]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2.
20. Ненашева, Н. М. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения / Н. М. Ненашева // Медицинский совет. – 2019. – Т. 15. – С. 50-61.
21. Ненашева, Н. М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. Серия "Библиотека врача-специалиста" / Н. М. Ненашева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 304 с. – ISBN 978-5-9704-4499-3.
22. Ненашева, Н. М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы / Н. М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2017. – № 4. – С. 3-9.
23. Ненашева, Н. М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры / Н. М. Ненашева // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – № 2. – С. 216-228.
24. Ненашева, Н. М. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии / Н. М. Ненашева // Медицинский Совет. – 2018. – № 15. – С. 44-52.
25. Новая форма доставки препарата бенрализумаб (автоинжектор в виде шприц-ручки) в клинической практике врача при терапии эозинофильной тяжелой бронхиальной астмы: заключение Совета экспертов / С. Н. Авдеев, А. В. Емельянов, О. М. Курбачева [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31. - № 6. – С. 776–781.
26. Омализумаб и модификация естественного течения бронхиальной астмы / Н. П. Княжеская, Э. Х. Анаев, А. С. Белевский [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 17-25.
27. Опыт использования меполизумаба при тяжелой бронхиальной астме / Г.Р. Сергеева, А.А. Знахуренко, Е.В. Лешенкова, А.В. Емельянов // Фарматека. – 2019. - № 11. – С. 85–88.

28. Опыт применения дупилумаба при лечении тяжелой бронхиальной астмы: клинический пример / Г.Р. Сергеева, И.В. Цуканова, Т.В. Демьянова, А.В. Емельянов // Фарматека. – 2021. – Том 28. – № 10. – С. 124-128.
29. Сенсбилизация к *Aspergillus spp.* у больных бронхиальной астмой / Я. И. Козлова, А. Е. Учеваткина, Л. В. Филиппова [и др.] // Врач. – 2021. – № 5. – С. 50-55.
30. Сергеева, Г.Р. Предикторы эффективности иммунобиологических препаратов у больных тяжелой бронхиальной астмой / Г.Р. Сергеева, А.В.Емельянов // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 6. – 33753.
31. Сергеева, Г.Р. Стабильность фенотипов тяжелой бронхиальной астмы / Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов // Медицинский совет. – 2024. - № 20. - С. 60-68.
32. Сергеева, Г.Р. Фенотипы и эндотипы тяжелой бронхиальной астмы / Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов // Медицинский совет. – 2024. - № 20. - С. 52–59.
33. Сергеева, Г.Р. Эффективность биологической терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой при сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Г.Р. Сергеева // Современные проблемы науки и образования. - 2024. - № 4. – С. 30.
34. Сергеева, Г.Р. Эффективность и безопасность иммунобиологических препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике / Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов // Терапевтический архив. – 2024. - Том 96. - № 3. – С. 240–245.
35. Современная терапия бронхиальной астмы. А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева, О.В. Коровина, [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. - 2010. - Том 2, №2. - С.135-142.
36. Современная терапия бронхиальной астмы / А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева, О.В. Коровина [и др.] // Российский семейный врач. – 2012. - Том 16, №2. – С. 9-15.
37. Стабильность фиксированной обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова [и др.] // Российский аллергологический журнал. - 2017. - № 1. - С. 130-131.

38. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2012. – 384 с.
39. Тяжелая бронхиальная астма / Согласительный доклад объединенной группы экспертов [Электронный ресурс] // Ассоциация русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины. Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. – 2018. – URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii>.
40. Тяжелая бронхиальная астма и COVID-19 в реальной клинической практике / Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова [и др.] // Иммунология. – 2023. - Том 44. - № 1. – С. 63–71.
41. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике / Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов, О.В. Коровина [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – Том 87. - № 12. – С. 26-31.
42. Фармакотерапия бронхиальной астмы: современное состояние и перспективы развития / А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева, Е.В. Лешенкова, М.С. Партави // Фарматека. – 2018. - №8. – С. 58–64.
43. Федосеев, Г. Б. "Многоликая" бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 40–53.
44. Федосеев, Г. Б. Комплексная диагностика различных клинко-патогенетических вариантов бронхиальной астмы / Г. Б. Федосеев, О. В. Коровина, Н. Г. Тенигина // Терапевтический архив. – 1977. – № 6. – С. 51–55.
45. Фенотипы трудной для терапии бронхиальной астмы: возможности достижения контроля / Н. М. Ненашева, А. С. Белевский, Р. С. Фассахов, А. В. Емельянов // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 4-5. – С. 43-54.
46. Фиксированная обструкция дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова [и др.] // Пульмонология. – 2020. – Том 30. - № 3. – С. 295–304.

47. COVID-19 у детей с бронхиальной астмой: клинические проявления, варианты течения, подходы к терапии / Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова, М. Д. Шахназарова [и др.] // Иммунология. – 2021. – Т. 42. – № 3. – С. 254-260.
48. A Critical Evaluation of Anti-IL-13 and Anti-IL-4 Strategies in Severe Asthma / D. Bagnasco, M. Ferrando, G. Varricchi [et al.] // Int Arch Allergy Immunol. – 2016. – Vol. 170. – № 2. – P. 122-131.
49. A critical role Humbles for eosinophils in allergic airways remodeling / A. A. Humbles, C. M. Lloyd, S. J. McMillan [et al.] // Science. – 2004. – Vol. 305. – № 5691. – P. 1776-1779.
50. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force / S. G. Johansson, J. O. Hourihane, J. Bousquet [et al.] // Allergy. – 2001. – Vol. 56. – № 9. – P. 813-24.
51. A Systemic Inflammatory Endotype of Asthma with More Severe Disease Identified by Unbiased Clustering of the Serum Cytokine Profile / Z. Liang, L. Liu, H. Zhao [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95. – № 25. – e3774.
52. A trial of oral corticosteroids for persistent systemic and airway inflammation in severe asthma. / K. Oishi, T. Hirano, R. Suetake [et al.] // Immunity Inflammation and Disease. – 2017. – Vol. 5. – № 3. – P. 261-264.
53. A2BCD: a concise guide for asthma management / M. Lommatzsch, G. G. Brusselle, M. L. Levy [et al.] // Lancet Respir Med. – 2023. – Vol. 11. – № 6. – P. 573-576.
54. Ability of Serum IgE Concentration to Predict Exacerbation Risk and Benralizumab Efficacy for Patients with Severe Eosinophilic Asthma / D. J. Jackson, M. Humbert, I. Hirsch [et al.] // Adv Ther. – 2020. – Vol. 37. – № 2. – P. 718-729.
55. Adding a biologic to allergen immunotherapy increases treatment efficacy / A. Božek, A. Fischer, A. Bogacz-Piaseczynska, G. W. Canonica // ERJ Open Research. – 2023. – Vol. 9. – 00639-2022.
56. Addressing sex and gender to improve asthma management / L. P. Boulet, K. L. Lavoie, C. Raheison-Semjen [et al.] // NPJ Prim Care Respir Med. – 2022. – Vol. 32. – № 1. – P. 56.

57. Adir, Y. COVID-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids: Nationwide real-world evidence / Y. Adir, M. Humbert, W. Saliba // *J Allergy Clin Immunol.* – 2021. – Vol. 148. – №2. – P. 361-367. – e13.
58. Adrenal function recovery after durable oral corticosteroid sparing with benralizumab in the PONENTE study / A. Menzies-Gow, M. Gurnell, L. G. Heaney [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 60. – № 6. – 2103226.
59. Age and Sex Associations with Systemic Corticosteroid-Induced Morbidity in Asthma / L. E. Barry, C. O'Neill, C. Patterson [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2018. – Vol. 6. – № 6. – P. 2014-2023. – e2.
60. Agusti, A. Lung function trajectories in health and disease / A. Agusti, R. Faner // *Lancet Respir Med.* – 2019. – Vol. 7. – №4. – P. 358-364.
61. Airway autoantibodies are determinants of asthma severity / B. Salter, N. Zhao, K. Son [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 60. – № 6. – 2200442.
62. Airway pathology in severe asthma is related to airflow obstruction but not symptom control / D. S. Ferreira, R. M. Carvalho-Pinto, M. G. Gregório [et al.] // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73. – № 3. – P. 635-643.
63. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice / G. Brusselle, J. Kips, G. Joos [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 1995. – Vol. 12. – № 3. – P. 254-259.
64. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study / J. M. Yang, H. Y. Koh, S. Y. Moon [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 146. – № 4. – P. 790-798.
65. Alveolar tissue inflammation in asthma / M. Kraft, R. Djukanovic, S. Wilson [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – № 5. – P. 1505-1510.
66. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal / A. Menzies-Gow, M. Bafadhel, W. W. Busse [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 145. – № 3. – P. 757-765.

67. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications / R. A. Dweik, P. B. Boggs, S. C. Erzurum [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 184. – № 5. – P. 602–615.
68. Anderson, W. C. 3rd. Cost-effectiveness and comparative effectiveness of biologic therapy for asthma: To biologic or not to biologic? / W. C. 3rd Anderson, S. J. Szefler // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* – 2019. – Vol. 122. – № 4. – P. 367-372.
69. Are blood cytokines reliable biomarkers of allergic disease diagnosis and treatment responses? / S. Radonjic-Hoesli, N. Pavlov, H. U. Simon, D. Simon // *J Allergy Clin Immunol.* – 2022. – Vol. 150. – № 2. – P. 251-258.
70. Aspirin intolerance and allergy to house dust mites: important factors associated with development of severe asthma / M. Kupczyk, I. Kupryś, P. Górski, P. Kuna // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2004. – Vol. 92. – № 4. – P. 453-458.
71. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma / S. Khatri, W. Moore, P. G. Gibson [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019. – Vol. 143. – № 5. – P. 1742-1751.
72. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19 / Z. Zhu, K. Hasegawa, B. Ma [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 146. – № 2. – P. 327-329. – e4.
73. Association of interleukin-25 levels with development of aspirin induced respiratory diseases / J. U. Lee, H. S. Chang, H. J. Lee [et al.] // *Respir Med.* – 2017. – Vol. 123. – P. 71-78. – DOI: 10.1016/j.rmed.2016.11.020.
74. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial / S. G. Kelsen, J. O. Agache, W. Soong [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2021. – Vol. 148. – № 3. – P. 790–798.
75. Asthma and COVID-19: an update / Y. Adir, W. Saliba, A. Beurnier, M. Humbert // *Eur Respir Rev.* – 2021. – Vol. 30. – № 162. – 210152.
76. Asthma and fixed airflow obstruction: Long-term trajectories suggest distinct endotypes / B. M. Smith, N. Zhao, R. Olivenstein [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2021. – Vol. 51. – № 1. – P. 39-48.

77. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: systematic review and meta-analysis / A. P. Sunjaya, S. M. Allida, G. L. Di Tanna, C. J. Jenkins // *J Asthma*. – 2022. – Vol. 59. – № 5. – P. 866-879.
78. Asthma-COPD Overlap Phenotypes and Smoking: Comparative features of asthma in smoking or non-smoking patients with an incomplete reversibility of airway obstruction / L. P. Boulet , M. È. Boulay , J. L. Dérival [et al.] // *COPD*. – 2018. – Vol. 15. – № 2. – P. 130-138.
79. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lötval, C. A. Akdis, L. B. Bacharier [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 127. – № 2. – P. 355-360.
80. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial / R. H. Green, C. E. Brightling, S. McKenna [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – № 9347. – P. 1715-1721.
81. Asthma exacerbations are associated with a decline in lung function: a longitudinal population-based study / S. Soremekun, L. G. Heaney, D. Skinner [et al.] // *Thorax*. – 2023. – Vol. 78. – P. 643–652. – DOI:10.1136/thoraxjnl-2021-217032.
82. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? / D. Thomas, V. M. McDonald, I. D. Pavord, P. G. Gibson // *Eur Respir J*. – 2022. – Vol. 60. – № 5. – 2102583.
83. Atopic status protects from severe complications of COVID-19 / E. Scala, D. Abeni, A. Tedeschi [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76. – № 3. – P. 899-902.
84. Barrecheguren, M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges / M. Barrecheguren, C. Esquinas, M. Miravittles // *Curr Opin Pulm Med*. – 2015. – Vol. 21. – № 1. – P. 74-79.
85. Bartemes, K. R. Dynamic role of epithelium-derived cytokines in asthma / K. R. Bartemes, H. Kita // *Clin Immunol*. – 2012. – Vol. 143. – №3. – P. 222-235.
86. Bartminski, G. Novel biomarkers for asthma stratification and personalized therapy / G. Bartminski, M. Crossley, V. Turcanu // *Expert Rev Mol Diagn*. – 2015. – Vol. 15. – № 3. – P. 415-430.

87. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma / F. C. Albers, C. Licskai, P. Chanez [et al.] // *Respir Med.* – 2019. – Vol. 159. – 105806.
88. Baseline Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: Differences with Age / W. G. Teague, B. R. Phillips, J. V. Fahy [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2018. – Vol. 6. – № 2. – P. 545-554. – e4.
89. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis / W. W. Busse, S. E. Wenzel, T. B. Casale [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9. – № 10. – P. 1165-1173.
90. Baseline type 2 biomarker levels and response to tezepelumab in severe asthma / J. Corren, T. H. Pham, E. Garcia Gil [et al.] // *Allergy.* – 2022. – Vol. 77. – № 6. – P. 1786-1796.
91. Benefit of switching to mepolizumab from omalizumab in severe eosinophilic asthma based on patient characteristics / M. C. Liu, B. Chipps, X. Munoz [et al.] // *Respir Res.* – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. 144.
92. Benefits of specialist severe asthma management: demographic and geographic disparities / C. Redmond, L. G. Heaney, R. Chaudhuri [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 60. – № 6. – 2200660.
93. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial / J. M. FitzGerald, E. R. Bleeker, P. Nair [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – № 10056. – P. 2128-2141.
94. Benralizumab efficacy for patients with fixed airflow obstruction and severe, uncontrolled eosinophilic asthma / B. E. Chipps, I. Hirsch, F. Trudo [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2020. – Vol. 124. – № 1. – P. 79-86.
95. Benralizumab Effectiveness in Severe Asthma Is Independent of Previous Biologic Use / D. J. Jackson, H. Burhan, A. Menzies-Gow [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2022. – Vol. 10. – № 6. – P. 1534-1544. – e4.

96. Benralizumab in the treatment of severe asthma: design, development and potential place in therapy / C. Pelaia, A. Vatrella, A. Bruni [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* – 2018. – № 12. – P. 619-628.
97. Bhakta, N. R. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again / N. R. Bhakta, P. G. Woodruff // *Immunol Rev.* – 2011. – Vol. 242. – № 1. – P. 220-232.
98. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study / F. C. Albers, H. Müllerová, N. B. Gunsoy [et al.] // *J Asthma.* – 2018. – Vol. 55.– №2. – P. 152-160.
99. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper / B. Pfaller, J. José Yepes-Nuñez, I. Agache [et al.] // *Allergy.* – 2021. – Vol. 76. – № 1. – P. 71-89.
100. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes / G. A. Westerhof, D. A. Korevaar, M. Amelink [et al.] // *Eur Respir J.* – 2015. – Vol. 46.– № 3. - P. 688-696.
101. Blanchard, C. Biology of the eosinophil / C. Blanchard, M. E. Rothenberg // *Adv Immunol.* – 2009. – Vol. 101. – P. 81-121.
102. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study / D. B. Price, A. Rigazio, J. D. Campbell [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2015. – Vol. 3. – № 11. – P. 849-858.
103. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma / N. L. Lugogo, J. L. Kreindler, U. J. Martin [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2020. – Vol. 125. – № 2. – P. 171-176.
104. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. H. Yun, A. Lamb, R. Chase [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 141. – P. 2037–2047. – e10.
105. Blood Eosinophil Depletion with Mepolizumab, Benralizumab, and Prednisolone in Eosinophilic Asthma / A. M. Moran, S. Ramakrishnan, C. A. Borg [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 202. – № 9. – P. 1314-1316.
106. Blood Eosinophils Subtypes and Their Survivability in Asthma Patients / A. Januskevicius, E. Egle Jurkeviciute, I. Janulaityte [et al.] // *Cells.* – 2020. – Vol. 9. –

№ 5. – P. 1248.

107. Blood tryptase and thymic stromal lymphopoietin levels predict the risk of exacerbation in severe asthma / H. K. Ko, S. L. Cheng, C. H. Lin [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 8425.

108. Bonnet, N. Periostin action in bone / N. Bonnet, P. Garnerio, S. Ferrari // *Mol Cell Endocrinol.* – 2016. – Vol. 432. – P. 75-82.

109. Boulet, L. P. Irreversible airway obstruction in asthma / L. P. Boulet // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2009. – Vol.9. – № 2. — P. 168-173.

110. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults / A. Torrego, I. Sola, A. M. Munoz [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – № 3. – CD009910.

111. Brusselle, G. G. Biologic Therapies for Severe Asthma / G. G. Brusselle, G. H. Koppelman // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 386. – № 2. – P. 157-171.

112. Brusselle, G. G. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma / G. G. Brusselle, T. Maes, K. R. Bracke // *Nat Med.* – 2013. – Vol. 19. – № 8. – P. 977-979.

113. Burden of systemic glucocorticoid-related complications in severe asthma / P. Lefebvre, M. S. Duh, M. H. Lafeuille [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2017. – Vol. 33. – № 1. – P. 57-65.

114. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma / J. Bousquet, G. Brusselle, R. Buhl [et al.] // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol. 50. – № 6. – 1701782.

115. Change in type-2 biomarkers and related cytokines with prednisolone in uncontrolled severe oral corticosteroid dependent asthmatics: an interventional open-label study / J. Busby, C. T. J. Holweg, A. Chai [et al.] // *Thorax.* – 2019. – Vol. 74. – № 8. – P. 806-809.

116. Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era / D. J. Jackson, J. Busby, P. E. Pfeffer [et al.] // *Thorax.* – 2021. – Vol. 76. – № 3. – P. 220-227.

117. Characteristics and Treatment Regimens Across ERS SHARP Severe Asthma Registries / J. J. van Bragt, I. M. Adcock, E. Bel [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 55. – № 1. – P. 1901163.
118. Characteristics of severe asthma patients on biologics: a real-life European registry study / S. Principe, L. B. Richards, S. Hashimoto [et al.] // *ERJ Open Research.* – 2023. – Vol. 9. – P. 00586-2022.
119. Characteristics of severe asthma with fungal sensitization / K. Masaki, K. Fukunaga, M. Matsusaka [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 119. – № 3. – P. 253-257.
120. Characterization of Severe Asthma Worldwide. Data from the International Severe Asthma Registry / E. Wang, M. E. Wechsler, T. N. Tran [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 157. – № 4. – P. 790-804.
121. Characterization of T2-Low and T2-High Asthma Phenotypes in Real-Life / F. L. M. Ricciardolo, A. E. Sprio, A. Baroso [et al.] // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9. – № 11. – P. 1684.
122. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program / W. C. Moore, E. R. Bleecker, D. Curran-Everett [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – Vol. 119. – № 2. – P. 405-413.
123. Chatziparasidis, G. COVID-19 in Children with Asthma / G. Chatziparasidis, A. Kantar // *Lung.* – 2021. – Vol. 199. – № 1. – P. 7-12.
124. Chen, M. L. Incidence of Anti-Drug Antibodies to Monoclonal Antibodies in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. L. Chen, T. Nopsopon, A. Akenroye // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2023. – Vol. 11. – № 5. – P. 1475-1484. – e20.
125. Circulating eosinophil levels do not predict severe exacerbations in COPD: a retrospective study / Y. Adir, O. Hakrush, M. Shteinberg [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2018. – Vol. 4. – № 3. – P. 00022-2018.
126. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort / D. E. Shaw, A. R. Sousa, S. J. Fowler [et al.] // *Eur Respir J.* – 2015. –

Vol. 46. – № 5. – P. 1308-1321.

127. Clinical characteristics in 545 patients with severe asthma on biological treatment during the COVID-19 outbreak / M. J. Rial, M. Valverde, V. Del Pozo [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2021. – Vol. 9. – № 1. – P. 487-489. – e1.

128. Clinical characteristics of the BREATHE cohort—a real-life study on patients with asthma and COPD / V. Backer, D. K. Klein, U. Bodtger [et al.] // *Eur Clin Respir J.* – 2020. – Vol. 7. – № 1. – 1736934.

129. Clinical heterogeneity in the severe asthma research program / W. C. Moore, A. M. Fitzpatrick, X. Li [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2013. – Vol. 10. – Suppl. – S118-124.

130. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma / J. C. de Groot, H. Storm, M. Amelink [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2016. – Vol. 2. – № 2. – 00100-2015.

131. Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab / A. Menzies-Gow, F. L. Hoyte, D. B. Price [et al.] // *Adv Ther.* – 2022. – Vol. 39. – № 5. – P. 2065-2084.

132. Clough, J. B. Phenotype stability in asthma and atopy in childhood / J. B. Clough // *Clin Exp Allergy.* – 1998. – Vol. 28. – Suppl. 1. – P. 22-36.

133. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes / P. Haldar, I. D. Pavord, D. E. Shaw [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – № 3. – P. 218-224.

134. Cockcroft, D. W. NSAID-exacerbated respiratory disease, dupilumab and aspirin tolerance / D. W. Cockcroft // *Eur Respir J.* – 2023. – Vol. 61. – № 3. – 2202467.

135. Coffman, R. L. Converging discoveries: the first reports of IL-4 / R. L. Coffman // *J Immunol.* – 2013. – Vol. 190. – № 3. – P. 847-848.

136. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life / T. R. Tay, N. Radhakrishna, F. Hore-Lacy [et al.] // *Respirology.* – 2016. – Vol. 21. – № 8. – P. 1384-1390.

137. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry / J. Sweeney, C. C. Patterson, A. Menzies-Gow [et al.] // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71. – № 4. – P. 339-346.

138. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study / T. Tajiri, A. Niimi, H. Matsumoto [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2014. – Vol. 113. – № 4. – P. 470-475.
139. Contribution of airway eosinophils in airway wall remodeling in asthma: Role of MMP-10 and MET / C. S. Kuo, S. Pavlidis, J. Zhu [et al.] // *Allergy.* – 2019. – Vol. 74. – № 6. – P. 1102-1112.
140. Core outcome set for the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the COSAECOPD ERS Task Force study protocol / Mathioudakis AG, Abroug F, Agusti A, ... Emelyanov A, ... Sergeeva G, [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2020. - Vol. 6, №3. - 00193-2020.
141. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial / A. Menzies-Gow, J. Corren, E. H. Bel [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2019. – Vol. 5. – № 3. – 00009-2019.
142. COVID-19 and biologics in severe asthma: data from the Belgian Severe Asthma Registry / S. Hanon, G. Brusselle, M. Deschamphelleire [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 56. – № 6. – 2002857.
143. COVID-19, asthma, and biological therapies: What we need to know / M. Morais-Almeida, R. Aguiar, B. Martin [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2020. – Vol. 13. – № 5. – 100126.
144. COVID-19 in Severe Asthma Network in Italy (SANI) patients: Clinical features, impact of comorbidities and treatments / E. Heffler, A. Detoraki, M. Contoli [et al.] // *Allergy.* – 2021. – Vol. 76. – № 3. – P. 887-892.
145. Cumulative corticosteroid-sparing effect of anti-interleukin-5/5Ra in eosinophilic asthma. / J.A. Kroes, S.W.J. Zielhuis, K. De Jong [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. - Vol.60, №5. – 2102983.
146. Definitions of non-response and response to biological therapy for severe asthma: a systematic review / E. Khaleva, A. Rattu, C. Brightling [et al.] // *ERJ Open Research.* – 2023. – Vol. 9. – 00444-2022.

147. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide / S. Couillard, A. Laugerud, M. Jabeen [et al.] // *Thorax*. – 2022. – Vol. 77. – № 2. – P. 199-202.
148. Detrimental effects of environmental tobacco smoke in relation to asthma severity / S. A. Comhair, B. M. Gaston, K. S. Ricci [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – № 5. – e18574.
149. Development of Core Outcome Measures sets for paediatric and adult Severe Asthma (COMSA) / E. Khaleva, A. Rattu, C. Brightling [et al.] // *Eur Respir J*. – 2023. – Vol. 61. – № 4. – 2200606.
150. Diesel exhaust particle-exposed human bronchial epithelial cells induce dendritic cell maturation and polarization via thymic stromal lymphopoietin / B. Bleck, D. B. Tse, M. A. Curotto de Lafaille [et al.] // *J Clin Immunol*. – 2008. – Vol. 28. – № 2. – P. 147-56.
151. Differentiating asthma phenotypes in young adults through polyclonal cytokine profiles / E. Zoratti, S. Havstad, G. Wegienka [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2014. – Vol. 113. – № 1. – P. 25-30.
152. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society / K. F. Chung, P. Godard, E. Adelroth [et al.] // *Eur Respir J*. – 1999. – Vol. 13. – № 5. – P. 1198-1208.
153. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma / D. A. Kuperman, X. Huang, L. L. Koth [et al.] // *Nat Med*. – 2002. – Vol. 8. – № 8. – P. 885-889.
154. Disease-modifying anti-asthmatic drugs / M. Lommatzsch, G. G. Brusselle, G. W. Canonica [et al.] // *Lancet*. – 2022. – Vol. 399. – № 10335. – P. 1664-1668.
155. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation / F. N. Schleich, M. Manise, J. Sele [et al.] // *BMC Pulm Med*. – 2013. – Vol. 13. – № 11.

156. Distribution of type 2 biomarkers and association with severity, clinical characteristics and comorbidities in the BREATHE real-life asthma population / L. Frøssing, D. K. Klein, M. Hvidtfeldt [et al.] // *ERJ Open Research*. – 2023. – Vol. 9. – 00483-2022.
157. dIvergEnt: How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies / Ó. Palomares, S. Sánchez-Ramón, I. Dávila [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2017. – Vol. 18. – № 6. – P. 1328.
158. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma / M. Castro, J. Corren, I. D. Pavord [et al.] // *N Engl J Med*. – 2018. – Vol. 378. – № 26. – P. 2486-2496.
159. Dupilumab Is Effective in Patients With Moderate-to-Severe Uncontrolled GINA-Defined Type 2 Asthma Irrespective of an Allergic Asthma Phenotype / K. F. Rabe, J. M. FitzGerald, E. D. Bateman [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2022. – Vol. 10. – № 11. – P. 2916-2924. – e4.
160. Dupilumab Treatment Leads to Clinical Asthma Remission in Patients With Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma With Type 2 Inflammation / I. Pavord, W. Busse, E. Israel [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2021. – № 2. – Suppl. AB4. – DOI: <https://doi.org:10.1016/j.jaci.2020.12.061>.
161. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. Spanish Omalizumab Registry / M. D. C. Vennera, C. Sabadell, C. Picado [et al.] // *Thorax*. – 2018. – Vol. 73. – № 8. – P. 782-784.
162. EAACI Biologicals guidelines-recommendations for severe asthma / I. Agache, C. A. Akdis, M. Akdis [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76. – №1. – P. 14-44.
163. Early effectiveness of type-2 severe asthma treatment with dupilumab in a real-life setting; a FeNO-driven choice that leads to winning management / G. E. Carpagnano, G. Scioscia, E. Buonamico [et al.] // *Multidiscip Respir Med*. – 2022. – Vol. 17. – № 1. – P. 797.
164. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response / M. J. Leckie, A. ten Brinke, J. Khan [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – № 9248. – P. 2144-2148.

165. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19 / Y. J. Choi, J. Y. Park, H. S. Lee [et al.] // *Eur Respir J.* – 2021. – Vol. 57. – № 3. – 2002226.
166. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial / P. G. Gibson, I. A. Yang, J. W. Upham [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390. – № 10095. – P. 659–668.
167. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma / O. Noga, G. Hanf, I. Brachmann [et al.] // *Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – № 6. – P. 1493-1499.
168. Effect of oral glucocorticoid treatment on serum inflammatory markers in acute asthma / A. Sahid El-Radhi, C. L. Hogg, J. K. Bungre [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2000. – Vol. 83. – № 2. – P. 158-162.
169. Effectiveness of Switching Biologics for Severe Asthma Patients in Japan: A Single-Center Retrospective Study / T. Numata, J. Araya, H. Miyagawa [et al.] // *J Asthma Allergy.* – 2021. – Vol. 14. – P. 609-618.
170. Effects of omalizumab in severe asthmatics across ages: A real life Italian experience / B. Sposato, M. Scalese, M. Latorre [et al.] // *Respir Med.* – 2016. – Vol. 119. – P. 141-149.
171. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma / T. Haahtela, M. Järvinen, T. Kava [et al.] // *N Engl J Med.* – 1994. – Vol. 331. – № 11. – P. 700-705.
172. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma / R. Djukanović, S. J. Wilson, M. Kraft [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – № 6. – P. 583-593.
173. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial / E. R. Bleeker, J. M. FitzGerald, P. Chanez [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – № 10056. – P. 2115-2127.

174. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma / K. F. Rabe, P. Nair, G. Brusselle [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378. – № 26. – P. 2475-2485.
175. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma / M. E. Wechsler, M. K. Ruddy, J. D. Pavord [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385. – № 18. – P. 1656–1668.
176. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial / L. A. Lee, Z. Bailes, N. Barnes [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9. – № 1. – P. 69-84.
177. Efficacy and Safety of Reslizumab in Patients with Severe Asthma with Inadequate Response to Omalizumab: A Multicenter, Open-Label Pilot Study / L. A. Pérez de Llano, B. G. Cosío, C. Domingo [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2019. – Vol. 7. – № 7. – P. 2277-2283. – e2.
178. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma / I. Agache, J. Beltran, C. Akdis [et al.] // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75. – №5. – P. 1023-1042.
179. Elevated Expression of IL-33 and TSLP in the Airways of Human Asthmatics In Vivo: A Potential Biomarker of Severe Refractory Disease / Y. Li, W. Wang, Z. Lv [et al.] // *J Immunol.* – 2018. – Vol. 200. – № 7. – P. 2253-2262.
180. Elevated fractional exhaled nitric oxide and blood eosinophil counts are associated with a 17q21 asthma risk allele in adult subjects / E. A. Schwantes, M. D. Evans, A. Cuskey [et al.] // *J Asthma Allergy.* – 2017. – № 11. – P. 1-9.
181. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review / G. C. Koh, L. P. Shek, D. Y. Goh [et al.] // *Respir Med.* – 2007. – Vol. 101. – № 4. – P. 696-705.
182. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort / L. G. Heaney, L. Perez de Llano, M. Al-Ahmad [et al.] // *Chest.* – 2021. – Vol. 160. – № 3. – P. 814-830.

183. Eosinophilic inflammation in asthma / J. Bousquet, P. Chanez, J. Y. Lacoste [et al.] // *N Engl J Med.* – 1990. – Vol. 323. – № 15. – P. 1033-1039.
184. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment / E. L. Van Rensen, C. E. Evertse, W. A. van Schadewijk [et al.] // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64. – № 1. – P. 72–80.
185. ERS statement: a core outcome set for clinical trials evaluating the management of COPD exacerbations / Mathioudakis AG, Abroug F, Agusti A, ... Emelyanov A, ... Sergeeva G, [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. - Vol. 59, №5. - 2102006.
186. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma // *Eur Respir J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 470–477.
187. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults / R. Louis, I. Satia, I. Ojanguren [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – 2101585.
188. Evaluation of real-world mepolizumab use in severe asthma across Europe: the SHARP experience with privacy-preserving federated analysis / J. A. Kroes, R. I. Alfonso-Cristancho, A. T. Bansal [et al.] // *ERJ Open Research.* – 2023. – Vol. 9. – 00745-2022.
189. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study / M. E. Wechsler, A. Menzies-Gow, C. E. Brightling [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2022. – Vol. 10. – № 7. – P. 650-660.
190. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics / S. E. Wenzel, L. B. Schwartz, E. L. Langmack [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1999. – Vol. 160. – № 3. – P. 1001-1008.
191. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response / A. D. Smith, J. O. Cowan, K. P. Brassett [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 172. – № 4. – P. 453-459.

192. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study / N. A. Hanania, S. Wenzel, K. Rosén [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 187. – № 8. – P. 804-811.
193. Extrafine triple therapy in patients with asthma and persistent airflow limitation / D. Singh, J. C. Virchow, G. W. Canonica [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 56. – № 3. – 2000476.
194. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma / A. ten Brinke, A. H. Zwinderman, P. J. Sterk [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 744-748.
195. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up / M. Contoli, S. Baraldo, B. Marku [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P. 830-837.
196. Fixed Airflow Obstruction in Asthma: A Problem of the Whole Lung Not of Just the Airways / S. Rutting, C. Thamrin, T. J. Cross [et al.] // *Front Physiol.* – 2022. – Vol. 13. – 898208.
197. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics / I. Mogensen, K. Alving, S.-E. Dahlen [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy.* – 2019. – Vol. 49. – № 2. – P. 155-162.
198. Frequent exacerbators - a distinct phenotype of severe asthma / M. Kupczyk, A. ten Brinke, P. J. Sterk [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2014. – Vol. 44. – № 2. – P. 212-221.
199. Galectin-3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months / A. M. Riccio, P. Mauri, L. De Ferrari [et al.] // *Clin Transl Allergy.* – 2017. – Vol. 7. – № 6.
200. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions / X. Li, T. D. Howard, S. L. Zheng [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – № 2. – P. 328-335. – e11.
201. Global Initiative for asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, updated 2023. [Электронный ресурс]. – URL: <http://ginasthma.org/>.

202. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. – 2022 [Электронный ресурс]. – URL: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>.
203. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / S. L. James, D. Abate, K. H. Abate [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – P. 1789–1858.
204. Gour, N. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease / N. Gour, M. Wills-Karp // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 75. – № 1. – P. 68-78.
205. Hahn, D. L. U-BIOPRED/BIOAIR proteins: inflammation or infection? / D. L. Hahn, W. Webley // *Eur Respir J*. – 2022. – Vol. 60. – № 6. – 2200571.
206. Health characteristics of patients with asthma, COPD and asthma–COPD overlap in the NHANES database / H. Ortega, G. Germain, M. S. Duh [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2018. – Vol. 13. – P. 2859-2868.
207. Heterogeneity in the use of biologics for severe asthma in Europe: a SHARP ERS study / A. N. Frix, L. G. Heaney, B. Dahlén [et al.] // *ERJ Open Res*. – 2022. – Vol. 8. – № 4. – 00273-2022.
208. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR) / F. Schleich, G. Brusselle, R. Louis [et al.] // *Respir Med*. – 2014. – Vol. 108. – № 12. – P. 1723-1732.
209. Hiles, S. A. Disease burden of eosinophilic airway disease: Comparing severe asthma, COPD and asthma-COPD overlap / S. A. Hiles, P. G. Gibson, V. M. McDonald // *Respirology*. – 2021. – Vol. 26. – № 1. – P. 52-61.
210. Hoshino, M. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma / M. Hoshino, J. Ohtawa // *Respiration*. – 2012. – Vol. 83. – № 6. – P. 520-528.
211. Identification and definition of asthma-COPD overlap: The CanCOLD study / M. Barrecheguren, L. Pinto, S. M. Mostafavi-Pour-Manshadi [et al.] // *Respirology*. – 2020. – Vol. 25. – № 8. – P. 836-849.

212. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program / W. C. Moore, D. A. Meyers, S. E. Wenzel [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 181. – № 4. – P. 315-323.
213. IgA+ memory B-cells are significantly increased in patients with asthma and small airway dysfunction / A. Habener, R. Grychtol, S. Gaedcke [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 60. – № 5. – 2102130.
214. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives-A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) / M. Sokolowska, Z. M. Lukasik, I. Agache [et al.] // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75. – № 10. – P. 2445-2476.
215. Impact of baseline characteristics on clinical remission achievement in severe asthma / C. Domingo Ribas, I. Pavord, D. Bañas Conejero [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 60. – Suppl. 66. – 2436.
216. Impact of Baseline Lung Function on Future Exacerbations in Patients with Moderate-to-Severe Asthma / A. H. Khan, C. Gray, L. Eckert [et al.] // *J Asthma Allergy.* – 2022. – Vol. 15. – P. 1639-1644.
217. Impact of baseline patient characteristics on dupilumab efficacy in type 2 asthma / W. W. Busse, P. Paggiaro, X. Muñoz [et al.] // *Eur Respir J.* – 2021. – Vol. 58. – № 4. – 2004605.
218. Increased circulating 92 kDa matrix metalloproteinase (MMP-9) activity in exacerbations of asthma / Y. Oshita, T. Koga, T. Kamimura [et al.] // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – № 9. – P. 757-760.
219. Inflammatory patterns in fixed airflow obstruction are dependent on the presence of asthma / I. Mogensen, T. Jacinto, K. Alving [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15. – № 12. – e0243109.
220. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum / J. L. Simpson, R. Scott, M. J. Boyle, P. G. Gibson // *Respirology.* – 2006. – Vol. 11. – № 1. – P. 54-61. – DOI:10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x.

221. Influence of anti-interleukin (IL)-5/anti-IL-5 receptor- α treatment on work productivity in patients with severe eosinophilic asthma / N. Drick, L. Brinkmann, J. Fuge [et al.] // *ERJ Open Research*. – 2023. – Vol. 9. – 00665-2022.
222. Integrated Safety and Efficacy among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years / S. Korn, A. Bourdin, G. Chupp [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2021. – Vol. 9. – № 12. – P. 4381-4392. – e4.
223. Investigating fractional exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma-COPD overlap (ACO): a scoping review / S. M. Mostafavi-Pour-Manshadi, N. Naderi, M. Barrecheuren [et al.] // *COPD*. – 2018. – Vol. 15. – № 4. – P. 377–391.
224. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo / K. Dabbagh, K. Takeyama, H. M. Lee [et al.] // *J Immunol*. – 1999. – Vol. 162. – № 10. – P. 6233-6237.
225. IL-33 promotes airway remodeling and is a marker of asthma disease severity / Z. Guo, J. Wu, J. Zhao [et al.] // *J Asthma*. – 2014. – Vol. 51. – № 8. – P. 863-869.
226. Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity / D. B. Corry, H. G. Folkesson, M. L. Warnock [et al.] // *J Exp Med*. – 1996. – Vol. 183. – № 1. – P. 109-117.
227. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice // S. H. Gavett, D. J. O'Hearn, C. L. Karp [et al.] // *Am J Physiol*. – 1997. – Vol. 272. – № 2. – Pt. 1. – L253-261.
228. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma / M. Wills-Karp, J. Luyimbazi, X. Xu [et al.] // *Science*. – 1998. – Vol. 282. – № 5397. – P. 2258-2261.
229. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma / K. F. Chung, S. E. Wenzel, J. L. Brozek [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2014. – Vol. 43. – № 2. – P. 343-373.
230. Israel, E. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults / E. Israel, H. K. Reddel // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 377. – № 10. – P. 965-976.
231. James, A. L. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases / A. L. James, S. Wenzel // *Eur Respir J*. – 2007. – Vol. 30. – № 1. – P. 134-155.

232. Johansson, S. G. The History of IgE: From discovery to 2010 / S. G. Johansson // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2011. – Vol. 11. – № 2. – P. 173-177.
233. Jones, P. W. The St George's Respiratory Questionnaire / P. W. Jones, F. H. Quirk, C. M. Baveystock // *Respir Med.* – 1991. – Vol. 85. – Suppl. B. – P. 25-31. – discussion 33-37.
234. Kau, A. L. Anti-interleukin 4 and 13 for asthma treatment in the era of endotypes / A. L. Kau, P. E. Korenblat // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 14. – № 6. – P. 570-575.
235. Kharitonov, S. A. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients / S. A. Kharitonov, D. H. Yates, P. J. Barnes // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – № 1. – P. 454-457.
236. Kim, H. Y. Innate lymphoid cells in asthma: Will they take your breath away? / H. Y. Kim, D. T. Umetsu, R. H. Dekruyff // *Eur J Immunol.* – 2016. – Vol. 46. – № 4. – P. 795-806.
237. Kupczyk, M. US and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma? / M. Kupczyk., S. Wenzel // *Journal of internal medicine.* – 2012. – Vol. 272. – № 2. – P. 121-132.
238. Largest real-world effectiveness study of benralizumab for severe eosinophilic asthma: ZEPHYR 2 / D. Carstens, D. J. Maselli, F. Mu [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2023. – Vol. 11. – № 7. – P. 2150-2161. – e4.
239. Li, B. W. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation / B. W. Li, R. W. Hendriks // *Immunology.* – 2013. – Vol. 140. – № 3. – P. 281-287.
240. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma / W. W. Busse, J. F. Maspero, K. F. Rabe [et al.] // *Adv Ther.* – 2018. – Vol. 35. – № 5. – P. 737-748.
241. Lipworth, B. Use of inhaled corticosteroids in asthma and coronavirus disease 2019: Keep calm and carry on / B. Lipworth, R. Chan, C. R. Kuo // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2020. – Vol. 125. – № 5. – P. 503-504.

242. Liu, S. COVID-19 and Asthma: Reflection during the Pandemic / S. Liu, Y. Zhi, S. Ying // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 59. – № 1. – P. 78-88.
243. Lommatzsch, M. COVID-19 in a patient with severe asthma treated with Omalizumab / M. Lommatzsch, P. Stoll, J. C. Virchow // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75. – № 10. – P. 2705-2708.
244. Longitudinal changes in asthma control with omalizumab: 2-year interim data from the EXCELS study / M. D. Eisner, J. L. Zazzali, M. K. Miller [et al.] // *J Asthma.* – 2012. – Vol. 49. – P. 642-648.
245. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study / M. E. Wechsler, L. B. Ford, J. F. Maspero [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2022. – Vol. 10. – № 1. – P. 11-25.
246. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: A multi-center, open-label, phase IIIb study / N. Lugogo, C. Domingo, P. Chanez [et al.] // *Clin Ther.* – 2016. – Vol. 38. – № 9. – P. 2058–2070. – e1.
247. Long-term ‘real life’ safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: a nine-year study / D. Di Bona, I. Fiorino, M. Taurino [et al.] // *Respir Med.* – 2017. – Vol. 130. – P. 55-60.
248. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma / K. Murphy, J. Jacobs, L. Bjermer [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2017. – Vol. 5. – № 6. – P. 1572-1581. – e3.
249. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study / A. Menzies-Gow, M. E. Wechsler, C. E. Brightling [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2023. – Vol. 11. – № 5. – P. 425-438.
250. Low-dose oral corticosteroids in asthma associates with increased morbidity and mortality / I. R. Skov, H. Madsen, D. P. Henriksen [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 60. – № 3. – 2103054.
251. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19 / S. Avdeev, S. Moiseev, M. Brovko [et al.] // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75. – № 103. – P. 2703-2704.

252. Lung elastic recoil and ventilation heterogeneity of diffusion-dependent airways in older people with asthma and fixed airflow obstruction / K. O. Tonga, N. Berend, C. Thamrin [et al.] // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 53. – № 33. – 1801028.
253. Lung imaging in asthmatic patients: the picture is clearer / M. Castro, S. B. Fain, E. A. Hoffman [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 128. – № 3. – P. 467-478.
254. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset / C. Mesnil, S. Stéphanie Raulier, G. Paulissen [et al.] // *J Clin Invest.* – 2016. – Vol. 126. – № 9. – P. 3279–3295.
255. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial / H. Powell, V. E. Murphy, D. R. Taylor [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378. – № 9795. – P. 983-990.
256. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline / F. Holguin, J. C. Cardet, K. F. Chung [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2020. – Vol. 55. – № 1. – 1900588.
257. Markers of eosinophilic airway inflammation in patients with asthma and allergic rhinitis / S. Rebrova, A. Emelyanov, G. Sergeeva, A. Korneenkov // *Allergy Asthma Proc.* – 2024. - Vol. 45. - №1. - e9-13.
258. Mast cell-associated alveolar inflammation in patients with atopic uncontrolled asthma / C. K. Andersson, A. Bergqvist, M. Mori [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – № 4. – P. 905-912. – e1-7.
259. McCracken, J. Biologic therapy in the management of asthma / J. McCracken, J. Tripple, W. J. Calhoun // *Calhoun Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 16. – № 4. – P. 375–382
260. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function / R. Kolbeck, A. Kozhich, M. Koike [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – № 6. – P. 1344-1353. – e2.
261. Menzies-Gow, A. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? / A. Menzies-Gow, M. E. Wechsler, C. E. Brightling // *Respir Res.* – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 268.

262. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma / P. Haldar, C. E. Brightling, B. Hargadon [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360. – № 10. – P. 973-984.
263. Mepolizumab Effectiveness and Allergic Status in Real Life / B. Sposato, M. Scalese, G. Camiciottoli [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2021. – Vol. 182. – № 4. – P. 311-318.
264. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia / P. Nair, M. M. Pizzichini, M. Kjarsgaard [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 360. – № 10. – P. 985-993.
265. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial / I. D. Pavord, S. Korn, P. Howarth [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – № 9842. – P. 651-659.
266. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma / H. G. Ortega, M. C. Liu, I. D. Pavord [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – № 13. – P. 1198-1207.
267. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations / D. G. Torgerson, E. J. Ampleford, G. Y. Chiu [et al.] // *Nat Genet.* – 2011. – Vol. 43. – № 9. – P. 887-892.
268. Mortality: a neglected outcome in OCS-treated severe asthma / A. Bourdin, N. Molinari, I. Vachier [et al.] // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol. 50. – № 5. – 1701486.
269. Mortality of asthma, COPD, and asthma-COPD overlap during an 18-year follow up / T. Mattila, T. Vasankari, P. Kauppi [et al.] // *Respir Med.* – 2023. – Vol. 207. – 107112.
270. New drugs under development for COPD / I. Uwagboe, I. M. Adcock, F. Lo Bello [et al.] // *Minerva Medica.* – 2022. – Vol. 113. – № 3. – P. 471-496.
271. New Perspectives in the Diagnosis and Management of Allergic Fungal Airway Disease / A. J. Wardlaw, E. M. Rick, L. Pur Ozyigit [et al.] // *J Asthma Allergy.* – 2021. – Vol. 14. – P. 557-573.
272. Once-daily, single-inhaler mometasone–indacaterol–glycopyrronium versus mometasone – indacaterol or twice-daily fluticasone–salmeterol in patients with

- inadequately controlled asthma (IRIDIUM): A randomised, double-blind, controlled phase 3 study / H. A. M. Kerstjens, J. Maspero, K. R. Chapman [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8. – № 10. – P. 1000–1012.
273. On-treatment clinical remission with tezepelumab among patients with severe, uncontrolled asthma in the phase 3 NAVIGATOR study / M. Castro, C. S. Ambrose, G. Colice [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 60. – 2287.
274. Omalizumab in Asthma with Fixed Airway Obstruction: Post Hoc Analysis of EXTRA / N. A. Hanania, S. Fortis, T. Haselkorn [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2022. – Vol. 10. – № 1. – P. 222-228.
275. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients / R. W. Dal Negro, C. Micheletto, L. De Ferrari [et al.] // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2012. – Vol. 25. – № 2. – P. 475-484.
276. Omalizumab Treatment Response in a Population with Severe Allergic Asthma and Overlapping COPD / S. Maltby, P. G. Gibson, H. Powell, V. M. McDonald // *Chest.* – 2017. – Vol. 151. – № 1. – P. 78-89.
277. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients / P. W. Sullivan, V. H. Ghushchyan, G. Globe, M. Schatz. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 141. – № 1. – P. 110-116. – e7.
278. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma / P. Nair, S. Wenzel, K. F. Rabe [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376. – № 25. – P. 2448-2458.
279. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma / E. H. Bel, S. E. Wenzel, P. J. Thompson [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – № 13. – P. 1189-1197.
280. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma / T. N. Tran, R. S. Zeiger, S. P. Peters [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2016. – Vol. 116. – № 1. – P. 37-42.
281. Öztürk, A. B. Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE2) Receptors, asthma and severe COVID-19 infection risk / A. B. Öztürk, B. Çağlayan // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 52. – № 6. – P. 282-285.

282. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma / D. Bumbacea, D. Campbell, L. Nguyen [et al.] // *Eur Respir J.* – 2004. – Vol. 24. – P. 122-128.
283. Parenchymal destruction in asthma: Fixed airflow obstruction and lung function trajectory / K. Shimizu, N. Tanabe, A. Oguma [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2022. – Vol. 149. – № 3. – P. 934-942. – e8.
284. Patient characteristics, biomarkers and exacerbation risk in severe, uncontrolled asthma / M. Kraft, G. Brusselle, J. M. FitzGerald [et al.] // *Eur Respir J.* – 2021. – Vol. 58. – № 6. – 2100413.
285. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma / M. J. McGeachie, K. P. Yates, X. Zhou [et al.] // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 374. – № 19. – P. 1842-1852.
286. Patterns of switching are a measure of the real-world effectiveness of monoclonal antibody therapies in asthma / A. Akenroye, G. Zhou, R. Hu [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2023. – Vol. 151. – №2. – Suppl. – P. AB332.
287. PDGF-induced human airway smooth muscle cell proliferation requires STAT3 and the small GTPase Rac1 / M. C. Simeone-Penney, M. Severgnini, L. Rozo [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – № 4. – P. 698-704.
288. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients / G. Jia, R. W. Erickson, D. F. Choy [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 130. – № 3. – P. 647-654. – e10.
289. Periostin is induced in glomerular injury and expressed de novo in interstitial renal fibrosis / K. Sen, M. T. Lindenmeyer, A. Gaspert [et al.] // *Am J Pathol.* – 2011. – Vol. 179. – № 4. – P. 1756-1767.
290. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: Characteristics of a distinct clinical phenotype / E. Konstantellou, A. I. Papaioannou, S. Loukides [et al.] // *Respir Med.* – 2015. – Vol. 109. – № 11. – P. 1404-1409.
291. Porsbjerg, C. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management / C. Porsbjerg, A. Menzies-Gow // *Respirology.* – 2017. – Vol. 22. – № 4. – P. 651-661.

292. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice / D. Price, A. M. Wilson, A. Chisholm [et al.] // *J Asthma Allergy*. – 2016. – № 9. – P. 1-12.
293. Predictors of reversible airway obstruction with omalizumab in severe asthma: a real-life study / P. Solidoro, F. Patrucco, F. de Blasio [et al.] // *Ther Adv Respir*. – 2019. – Vol. 13. – 1753466619841274.
294. Prevalence and management of severe asthma in Sweden, Norway, and Finland – Findings from the NORDSTAR cohort / S. Hansen, A. Bülow, P. Sandin [et al.] // *ERJ Open Research*. – 2023. – Vol. 9. – 00687-2022.
295. Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Liu, Y. Cao, T. Du, Y. Zhi // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2021. – Vol. 9. – № 2. – P. 693-701.
296. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2000. – Vol. 162. – № 6. – P. 2341-2351.
297. Progression of Irreversible Airflow Limitation in Asthma: Correlation with Severe Exacerbations / K. Matsunaga, T. Hirano, A. Oka [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2015. – Vol. 3. – № 5. – P. 759-764. – e1.
298. Puig-Junoy, J. Costes socioeconómicos del asma en la Unión Europea, Estados Unidos y Canadá: revisión sistemática [Socioeconomic Costs of Asthma in the European Union, United States and Canada: A Systematic Review] / J. Puig-Junoy, N. Pascual-Argenté // *Rev Esp Salud Publica*. – 2017. – Vol. 91. – e201703025.
299. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production / Z. Zhu, R. J. Homer, Z. Wang [et al.] // *J Clin Invest*. – 1999. – Vol. 103. – № 6. – P. 779-788.
300. Racial differences in biologic predictors of severe asthma: Data from the Severe Asthma Research Program / C. Gamble, E. Talbott, A. Youk [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2010. – Vol. 126. – № 6. – P. 1149-1156.

301. Ramakrishnan, S. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial / S. Ramakrishnan, D. V. Jr. Nicolau, B. Langford [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9. – № 7. – P. 763-772.
302. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study / G. Brusselle, A. Michils, R. Louis [et al.] // *Respir Med.* – 2009. – Vol. 103. – № 11. – P. 1633-1642.
303. «Real-life» Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis / A. Alhossan, C. S. Lee, K. MacDonald, I. J. Abraham // *Allergy Clin Immunol Pract.* – 2017. – Vol. 5. – № 5. – P. 1362-1370.
304. Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients / M. Humbert, A. Bourdin, C. Taillé [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 60. – № 5. – 2103130.
305. REal world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study / C. Domingo Ribas, T. Carrillo Díaz, M. Blanco Aparicio [et al.] // *Drugs.* – 2021. – Vol. 81. – № 15. – P. 1763-1774.
306. Real-world effectiveness of benralizumab: Results from the ZEPHYR 1 Study / Y. Chung, R. Katial, F. Mu [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2022. – Vol. 128. – № 6. – P. 669-676. – e6.
307. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis / D. Charles, J. Shanley, S. N. Temple [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2022. – Vol. 52. – № 5. – P. 616-627.
308. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis / T. Harrison, G. W. Canonica, G. Chupp [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 56. – № 4. – 2000151.
309. Real-world research and its importance in respiratory medicine / D. Price, G. Brusselle, N. Roche [et al.] // *Breathe (Sheff).* – 2015. – Vol. 11. – № 1. – P. 26-38.
310. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations / M. K. Miller, J. H. Lee, D. P. Miller [et al.] // *Respir Med.* – 2007. – Vol. 101. – № 3. – P. 481-489.

311. Reduced airway distensibility, fixed airflow limitation, and airway wall remodeling in asthma / C. Ward, D. P. Johns, R. Bish [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – № 9. – P. 1718-1721.
312. Reduced eosinophil apoptosis in induced sputum correlates with asthma severity / C. J. Duncan, A. Lawrie, M. G. Blaylock [et al.] // *Eur Respir J.* – 2003. – Vol. 22. – № 3. – P. 484-490.
313. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma / T. H. Pham, G. Damera, P. Newbold, K. Ranade // *Respir Med.* – 2016. – Vol. 111. – P. 21-29.
314. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids / M. C. Peters, Sh. Kerr, E. M. Dunican [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019. – Vol. 143. – № 1. – P. 104–113. – e14.
315. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma / G. Grünig, M. Warnock, A. E. Wakil [et al.] // *Science.* – 1998. – Vol. 282. – № 5397. – P. 2261-2263.
316. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials / M. Castro, J. Zangrilli, M. E. Wechsler [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2015. – Vol. 3. – № 5. – P. 355-366.
317. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma with Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study / L. Bjermer, C. Lemiere, J. Maspero [et al.] // *Chest.* – 2016. – Vol. 150. – № 4. – P. 789-798.
318. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils / G. Brusselle, M. Germinaro, S. Weiss, J. Zangrilli // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2017. – Vol. 43. – P. 39-45.
319. Ricciardolo, F. L. M. Perspectives on exhaled nitric oxide / F. L. M. Ricciardolo, P. E. Silkoff // *Journal of Breath Research.* – 2017. – Vol. 11. – № 4. – 047104.
320. Risk factors and characteristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the ENFUMOSA group of patients based on the ECRHS questionnaire / M. Gaga, N. Papageorgiou, G. Yiourgioti [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy.* – 2005. – Vol. 35. – P. 954-959.

321. Risk Factors Associated with Irreversible Airway Obstruction in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Zhang, L. He, J. Gong, C. Liu // *Biomed Res Int.* – 2016. – 9868704.
322. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study / J. H. Lee., T. Haselkorn, L. Borish [et al.] // *Chest.* – 2007. – Vol. 132. – P. 1882-1889.
323. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up / J. M. Vonk, H. Jongepier, C. I. Panhuysen [et al.] // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – № 4. – P. 322-327.
324. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review / Y. D. Gao, M. Ding, X. Dong [et al.] // *Allergy.* – 2021. – Vol. 76. – № 2. – P. 428-455.
325. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK / C. I. Bloom, T. M. Drake, A. B. Docherty [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9. – № 7. – P. 699-711.
326. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform / A. Schultze, A. J. Walker, B. MacKenna [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8. – № 11. – P. 1106-1120.
327. Roan, F. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm / F. Roan, K. Obata-Ninomiya, S. F. Ziegler // *J Clin Invest.* – 2019. – Vol. 129. – № 4. – P. 1441-1451. – DOI:10.1172/JCI124606.
328. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology / F. P. Veras, M. C. Pontelli, C. M. Silva [et al.] // *J Exp Med.* – 2020. – Vol. 217. – № 12. – e20201129.
329. Serum IgE Induced Airway Smooth Muscle Cell Remodeling Is Independent of Allergens and Is Prevented by Omalizumab / M. Roth, F. Zhao, J. Zhong [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – № 9. – e0136549.

330. Serum IL-8 and VEGFA are Two Promising Diagnostic Biomarkers of Asthma-COPD Overlap Syndrome / Q. Ding, S. Sun, Y. Zhang [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2020. – Vol. 15. – P. 357-365.
331. Severe asthma at COVID-19 time: what is new on biologic therapies / F. Patrucco, E. Villa, V. Foci [et al.] // *Minerva Med.* – 2021. – Vol. 112. – № 1. – P. 114-117.
332. Severe asthma in the era of COVID-19: A narrative review / J. Gaspar-Marques, M. van Zeller, P. Carreiro-Martins, C. Chaves Loureiro // *Pulmonology.* – 2022. – Vol. 28. – № 1. – P. 34-43.
333. Severe asthma management in the era of biologics: insights of the Italian Registry on Severe Asthma (IRSA) / M. B. Bilò, L. Antonicelli, M. Carone [et al.] // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* – 2021. – Vol. 53. – № 3. – P. 103-114.
334. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus / R. Buhl, M. Humbert, L. Bjermer [et al.] // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol. 49. – № 5. – 1700634.
335. Short-term air pollution exposure decreases lung function: a repeated measures study in healthy adults / L. Int Panis, E. B. Provost, B. Cox [et al.] // *Environ Health.* – 2017. – Vol. 16. – № 1. – P. 60.
336. Simultaneously elevated exhaled nitric oxide and serum-eosinophil cationic protein relate to recent asthma events in asthmatics in a cross-sectional population-based study / I. Mogensen, K. Alving, A. Bjerg [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2016. – Vol. 46. – № 12. – P. 1540-1548.
337. Simultaneously Increased Fraction of Exhaled Nitric Oxide Levels and Blood Eosinophil Counts Relate to Increased Asthma Morbidity / A. Malinowski, C. Janson, M. Borres, K. Alving // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 138. – № 5. – P. 1301-1308. – e2.
338. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): Two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials / A. Papi, D. Singh, S. Corre [et al.] // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394. – № 10210. – P. 1737–1749.

339. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age / W. Skassa-Brociek, J. C. Manderscheid, F. B. Michel, J. Bousquet // *J Allergy Clin Immunol.* – 1987. – Vol. 80. – № 5. – P. 711-716.
340. Smoking, longer disease duration and absence of rhinosinusitis are related to fixed airway obstruction in Koreans with severe asthma: findings from the COREA study / T. Lee, Y. S. Lee, Y. J. Bae [et al.] // *Respiratory Research.* – 2011. – Vol. 12. – P.1.
341. Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis / E. Rosi, M.C. Ronchi, M. Grazzini [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 1999. – Vol. 103. – № 2. – Pt. 1. – P. 232-237.
342. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma / M. Kupczyk, B. Dahlén, P. J. Sterk [et al.] // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69. – № 9. – P. 1198-1204.
343. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement / B. L. Graham, I. Steenbruggen, M. R. Miller [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 200. – № 8. – e70-e88.
344. Targeted therapy in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease / M. Fieldes, C. Bourguignon, S. Assou [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2021. – Vol. 7. – № 2. – 00437-2020.
345. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease / N. A. Gandhi, B. L. Bennett, N. M. Graham [et al.] // *Nat Rev Drug Discov.* – 2016. – Vol. 15. – № 1. – P. 35-50.
346. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts / A. Boudier, I. Curjurić, X. Basagaña [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 188. – № 5. – P. 550-560.
347. Terry, P. D. Asthma in Adult Patients with COVID-19. Prevalence and Risk of Severe Disease / P. D. Terry, R. E. Heidel, R. Dhand // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 203. – № 7. – P. 893-905.
348. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma / A. Menzies-Gow, J. Corren, A. Bourdin [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384. – № 19. – P. 1800-1809.

349. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma / J. Corren, J. R. Parnes, L. Wang [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377. – № 10. – P. 936-946.
350. TGFβ3-mediated induction of Periostin facilitates head and neck cancer growth and is associated with metastasis / X. Qin, M. Yan, J. Zhang [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – № 6. – 20587.
351. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies / M. Goldman, I. Hirsch, J. G. Zangrilli [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2017. – Vol. 33. – № 9. – P. 1605-1613.
352. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults / S. Accordini, A. G. Corsico, M. Braggion [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology.* – 2013. – Vol. 160. – №1. – P. 93-101.
353. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management / I. D. Pavord, S. Afzalnia, A. Menzies-Gow, L. G. Heaney // *Clinical and Experimental Allergy.* – 2017. – Vol. 47. – № 2. – P. 148-160.
354. The DisEntangling Chronic Obstructive pulmonary Disease Exacerbations clinical trials NETwork (DECODE-NET): rationale and vision / Mathioudakis AG, Sivapalan P, Papi A, ...Emelyanov A, ... Sergeeva G, [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 56. - 2000627.
355. The effect of the COVID-19 pandemic on severe asthma care in Europe: will care change for good? / K. Eger, D. Paroczai, A. Bacon [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2022. – Vol. 8. – № 2. – 00065-2022.
356. The host factor in bronchitis / N. G. M. Orie, H. J. Sluiter Oe, K. Vreis [et al.] // *Bronchitis, an international symposium.* – Assen, Netherlands: Royal Vangorcum. – 1961. – P.43-59.
357. The inflammatory profile of exacerbations in patients with severe refractory eosinophilic asthma receiving mepolizumab (the MEX study): a prospective observational study / P. J. McDowell, S. Diver, F. Yang [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9. – № 10. – P. 1174-1184.
358. The prevalence of severe refractory asthma / P. W. Hekking, R. R. Wener, M.

- Amelink [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 135. – № 4. – P. 896-902.
359. The real-world effectiveness of omalizumab in allergic asthma: results from the 2-year eXpeRience registry / G. J. Braunstahl, C. W. Chen, R. Maykut [et al.] // *Respir Med.* – 2013. – Vol. 107. – P. 1141–1151.
360. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 1. Structural aspects / E. K. Verbeken, M. Cauberghe, I. Mertens [et al.] // *Chest.* – 1992. – Vol. 101. – № 3. – P. 793-799.
361. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma / N. Carroll, J. Elliot, A. Morton [et al.] // *Am Rev Respir Dis.* – 1993. – Vol. 147. – № 2. – P. 405-410.
362. The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma / M. Dolhnikoff, L. F. da Silva, B. B. de Araujo [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. – Vol. 123. – № 5. – P. 1090-1097. – 1097.e1.
363. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma / P. G. Woodruff, B. Modrek, D. F. Choy [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – № 5. – P. 388–395.
364. Thymic stromal lymphopoietin is induced by respiratory syncytial virus-infected / H. C. Lee, M. B. Headley, Y. M. Loo [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 130. – № 5. – P. 1187-1196. – e5.
365. Thymic Stromal Lymphopoietin Isoforms, Inflammatory Disorders, and Cancer / G. Varricchi, A. Pecoraro, G. Marone [et al.] // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 13. – № 9. – P. 1595.
366. Treatment with interleukin (IL)-5/IL-5 receptor antibodies in patients with severe eosinophilic asthma and COPD / N. Drick, J. Fuge, B. Seeliger [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2022. – Vol. 8. – № 4. – 00207-2022.
367. TSLP promotes asthmatic airway remodeling via p38-STAT3 signaling pathway in human lung fibroblast / L. Cao, F. Liu, Y. Liu [et al.] // *Exp Lung Res.* – 2018. – Vol. 44. – № 6. – P. 288-301.
368. Tupper, O. D. Long-term predictors of severe exacerbations and mortality in a cohort of well-characterised adults with asthma / O. D. Tupper, C. S. Ulrik // *Respir Res.* – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. 269.

369. Turner, J. M. Elasticity of human lungs in relation to age / J. M. Turner, J. Mead, M. E. Wohl // *J Appl Physiol.* – 1968. – Vol. 25. – № 6. – P. 664-671.
370. Turner-Warwick, M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma / M. Turner-Warwick // *Br J Dis Chest.* – 1977. – Vol. 71. – № 2. – P. 73-86.
371. Two-Year Integrated Efficacy And Safety Analysis Of Benralizumab In Severe Asthma / J. M. FitzGerald, E. R. Bleeker, A. Bourdin [et al.] // *J Asthma Allergy.* – 2019. – № 12. – P. 401-413.
372. Ulrik, C. S. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma / C. S. Ulrik, V. Backer // *Eur Respir J.* – 1999. – Vol. 14. – № 4. – P. 892-896.
373. Understanding the asthmatic response to an experimental rhinovirus infection: Exploring the effects of blocking IgE / P. W. Heymann, T. A. E. Platts-Mills, J. A. Woodfolk [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 146. – № 3. – P. 545-554.
374. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma / J. Bousquet, E. Mantzouranis, A. A. Cruz [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 126. – P. 926-938.
375. Update on Asthma-COPD Overlap (ACO): A Narrative Review / E. Mekov, A. Nuñez, D. D. Sin [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2021. – Vol. 16. – P. 1783-1799.
376. Use of Biologic Therapies in the Treatment of Asthma - A Comparative Real World Data Analysis on Healthcare Resource Utilization and Costs Before and After Therapy Initiation / F. Hardtstock, J. Krieger, T. Wilke [et al.] // *J Asthma Allergy.* – 2022. – Vol. 15. – P. 407-418.
377. Variability of Type 2 inflammatory markers guiding biologic therapy of severe asthma: A 5-year retrospective study from a single tertiary hospital / H. Li, Q. Zhang, J. Wang [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2021. – Vol. 14. – № 9. – 100547.
378. Walsh, G. M. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma / G. M. Walsh // *Biologics.* – 2013. – № 7. – P. 7-11.

379. Wenzel, S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches / S. E. Wenzel // *Nat Med.* – 2012. – Vol. 18. – № 5. – P. 716-725.
380. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion / D. D. Sin, M. Miravittles, D. M. Mannino, J. B. Soriano [et al.] // *Eur Respir J.* – 2016. – Vol. 48. – № 3. – P. 664-673.
381. Wills-Karp, M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis / M. Wills-Karp // *Immunol Rev.* – 2004. – Vol. 202. – P. 175-190.
382. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global Asthma Insights and Reality surveys / K. F. Rabe, M. Adachi, C. K. W. Lai [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2004. – Vol. 114. – P. 40-47.
383. Yanagisawa, S. Definition and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO) / S. Yanagisawa, M. Ichinose // *Allergol Int.* – 2018. – Vol. 67. – № 2. – P. 172-178.
384. Zhou, X. L. Comparison of clinical features and outcomes for asthma-COPD overlap syndrome vs. COPD patients: a systematic review and meta-analysis / X. L. Zhou, L. Y. Zhao // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2021. – Vol. 25. – № 3. – P. 1495-1510.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 - Рекомендуемая частота визитов к врачу (пульмонологу или аллергологу-иммунологу), проводящему иммунобиологическую терапию больным тяжелой бронхиальной астмой

Период	Сроки и частота визитов
До инициации биологической терапии:	- Исходно - Через 1 месяц - Через 3 месяца
После начала биологической терапии:	- Исходно - В течение первого года - через 1, 3, 6 и 12 месяцев - В последующем – через 6 месяцев

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 - Рекомендуемый перечень обследований для пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, которым планируется или проводится генно-инженерная биологическая терапия

Методы	Периодичность
Общеклинические	На каждом визите
Оценка атопического статуса	Исходно
Оценка уровня общего IgE	Исходно
ЭОЗ	На каждом визите
Утренний кортизол сыворотки крови (для пациентов с гормонозависимой астмой)	Исходно и далее по потребности
FeNO	На каждом визите
Спирометрия с бронхолитической пробой	На каждом визите
КТ полости носа и придаточных пазух	Исходно, далее – по показаниям
Определение фенотипа (фенотипов) ТБА	Исходно
Определение эндотипа ТБА (Т2-воспаление)	Исходно
Оценка контроля ТБА (ACQ-5)	На каждом визите
Оценка техники ингаляции	На каждом визите
Оценка приверженности базисной терапии ТБА	На каждом визите
Оценка частоты использования КДБА	На каждом визите
Оценка нежелательных явлений и переносимости терапии	На каждом визите
Выявление и лечение сопутствующих заболеваний, которые могут ухудшать контроль астмы (АР, ПРС, ГЭРБ, ожирение и др.)	Исходно и далее - ежегодно

Продолжение Таблицы Б.1

Выявление и устранение (по возможности) модифицируемых факторов риска утраты контроля астмы (курение, воздействие аллергенов, поллютантов, лекарственных препаратов и др.)	На каждом визите
Оптимизация базисной терапии	Исходно – повышение дозы ИГКС, добавление ДДХЛ, АЛТ. При хорошем ответе на биологическую терапию – снижение дозы СГКС у гормонозависимых больных ТБА вплоть до полной отмены, через 6-12 месяцев рассмотреть снижение дозы ИГКС с высокой до средней
Учет потребности в ресурсах здравоохранения за предшествующий год	Ежегодно
Принятие решение об эффективности и продолжении биологической терапии либо ее неэффективности	Через 3-6 месяцев, 12 месяцев и далее - ежегодно

Если пациент обучен и вводит препарат иммунобиологической терапии самостоятельно в домашних условиях, то оценка витальных показателей и НЯ проводится во время визитов к врачу.

Если препарат иммунобиологической терапии вводится пациенту медицинским персоналом в условиях стационара или амбулаторно, то оценка витальных показателей и НЯ проводится при каждом визите в медицинское учреждение.

- Оценка атопического статуса - кожные тесты уколом (размер волдыря > 3 мм) и / или уровни специфических IgE в сыворотке крови (> 0,35 kU/ l;).
- ЭОЗ - количество эозинофилов периферической крови
- FeNO – оксид азота выдыхаемого воздуха
- Спирометрия с бронхолитической пробой после ингаляции 400 мкг сальбутамола
- Контроль астмы - русскоязычная версия теста по контролю над БА (ACQ-5)
- Учет потребности в ресурсах здравоохранения (незапланированные обращения к врачу, обострения, обращения за неотложной помощью, госпитализации и др.)

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В.1 - Предикторы ответа и неответа на биологическую терапию у больных тяжелой бронхиальной астмой, которые следует оценить через 3 месяца лечения

Предикторы хорошего ответа	Предикторы недостаточного или плохого ответа
Отсутствие обострений	Развитие обострений ТБА
Снижение суточной потребности в КДБА*	Сохраняющаяся высокая суточная потребность в КДБА*
Снижение суточной дозы СГКС (для гормонозависимых пациентов с ТБА)	Отсутствие возможности снижения суточной дозы СГКС (для гормонозависимых пациентов с ТБА)
Улучшение контроля астмы	Отсутствие улучшения контроля астмы
Улучшение качества жизни*	Отсутствие улучшения качества жизни*
Улучшение функции легких (повышение ОФВ ₁ , МОС ₅₀ , ОФВ ₁ /ФЖЕЛ)*	Отсутствие улучшения функции легких
Бронхолитическая проба становится отрицательной*	Сохраняется положительная бронхолитическая проба*
Снижение уровней маркеров Т2-воспаления (ЭОЗ, FeNO)**	Сохраняются повышенными уровни маркеров Т2-воспаления (ЭОЗ, FeNO)**

* - статистически значимо для получения хорошего ответа через 12 месяцев

** - в зависимости от применяемого препарата биологической терапии