

# Эффективность биологической терапии тяжелой профессиональной и профессионально обусловленной бронхиальной астмы

Л.А.Шпагина, О.С.Котова , И.С.Шпагин, Г.В.Кузнецова, С.А.Кармановская, Е.Г.Кондюрина, В.В.Зеленская, Н.В.Камнева, В.А.Сергеев, К.Ю.Макаров

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

## Резюме

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) характеризуется значительной распространенностью и неблагоприятными исходами. В случае Т2-фенотипа ТБА при применении биологической терапии моноклональными антителами существенно улучшается прогноз. Особенности аллергической профессиональной БА (ПБА) обусловлены свойствами производственных аллергенов, что определяет необходимость исследования ответа на биологическую терапию при профессиональном заболевании. **Целью** исследования явилось определение эффективности биологической терапии препаратами моноклональных антител у больных ПБА или профессионально обусловленной БА в реальной клинической практике. **Материалы и методы.** Проведено проспективное наблюдательное исследование с участием больных тяжелой ПБА и профессионально обусловленной БА ( $n = 49$ ), получавших терапию препаратами моноклональных антител (омализумаб ( $n = 19$ ), реслизумаб ( $n = 3$ ), меполизумаб ( $n = 8$ ), дупилумаб ( $n = 9$ ), бенрализумаб ( $n = 11$ )). Диагноз БА был подтвержден положительным бронходилатационным тестом, профессиональный генез – данными аллергопроб или тестом с возвращением на рабочее место. Первичные конечные точки – контроль над симптомами (оценка по тесту по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5) < 0,75) обострения БА. Статистический анализ проводился при помощи методов описательной статистики (медиана и межквартильный интервал, доли), тест Манна–Уитни или критерий  $\chi^2$  для сравнения независимых групп, тест Уилкоксона или критерий Мак–Немара – для взаимосвязанных. Для поиска факторов, ассоциированных с конечными точками, применялся метод пропорциональных рисков Кокса, при анализе выживаемости – метод Каплана–Майера. **Результаты.** Период наблюдения составил 12–60 мес. Контроль над БА достигнут у 39 (79,6 %) больных. С достижением контроля над БА были ассоциированы (относительный риск; 95%-ный доверительный интервал) сенсibilизация к низкомолекулярному аллергену (2,30; 1,84–3,46), снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) после физической нагрузки (0,89; 0,50–0,97), эозинофилия крови (1,02; 1,01–1,05). Обострения до лечения отмечены у 49 (100 %), на фоне терапии – у 16 (32,7 %) обследуемых ( $p = 0,0001$ ). При сенсibilизации к низкомолекулярному аллергену и высокой исходной эозинофилии крови снижалась вероятность обострений на фоне лечения (0,27; 0,15–0,86 и 0,96; 0,92–0,99). При анализе методом Каплана–Майера у больных БА, вызванной низкомолекулярным аллергеном, вероятность контроля над симптомами составила 90,3 %, высокомолекулярным – 61,1 %, выживаемость без обострений – 72,3 и 37,7 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Увеличился ОФВ<sub>1</sub>, снизилась эозинофилия крови. **Заключение.** У больных ПБА и профессионально обусловленной БА при назначении биологической терапии отмечено предупреждение обострений, увеличение вероятности контроля над симптомами, улучшение функции легких, преимущественно при БА, вызванной низкомолекулярным аллергеном.

**Ключевые слова:** профессиональная бронхиальная астма, Т2-бронхиальная астма, биологическая терапия, терапевтические моноклональные антитела.

**Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Этическая экспертиза.** Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования Российской Федерации № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено Комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

© Шпагина Л.А. и соавт., 2025

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Камнева Н.В., Сергеев В.А., Макаров К.Ю. Эффективность биологической терапии тяжелой профессиональной и профессионально обусловленной бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 635–645. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-635-645

## Efficacy of biologic therapy in patients with severe occupational and work-related asthma

Lyubov A. Shpagina, Olga S. Kotova , Ilya S. Shpagin, Galina V. Kuznetsova, Svetlana A. Karmanovskaya, Elena G. Kondyurina, Vera V. Zelenskaya, Natalya V. Kamneva, Valerij A. Sergeev, Konstantin Yu. Makarov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation: Novosibirsk, Krasny prospect 52, 630091, Russia

## Abstract

Severe asthma is characterized by significant prevalence and unfavorable outcomes. Biological therapy with monoclonal antibodies significantly improves the prognosis of T2-phenotype of severe asthma. Features of allergic occupational asthma associated with the properties of industrial allergens determine the need to study its response to biological therapy. **The aim** of the study was to determine the effectiveness of biological therapy with monoclonal antibodies in patients with occupational or work-related asthma in real clinical practice. **Methods.** A prospective observational study was conducted involving patients with severe occupational and work-related asthma ( $n = 49$ ) receiving therapy with monoclonal antibodies (omalizumab ( $n = 19$ ), reslizumab ( $n = 3$ ), mepolizumab ( $n = 8$ ), dupilumab ( $n = 9$ ), benralizumab ( $n = 11$ )). The diagnosis of asthma was confirmed by a positive bronchodilator test. The occupational and work-related nature of the disease was identified by allergy tests or return-to-work test. The primary endpoints were symptom control ( $ACQ-5 < 0.75$ ) and asthma exacerbations. Statistical analysis was performed using descriptive statistics methods (median and interquartile range, proportions), Mann – Whitney test or  $\chi^2$  criterion for comparison of independent groups, Wilcoxon test or McNemar criterion for interrelated groups. Cox proportional hazards method was used to search for factors associated with endpoints, Kaplan–Meier method was used for survival analysis. **Results.** The observation period was 12 – 60 months. Asthma control was achieved in 39 (79.6 %) patients. The following factors were associated with achieving asthma control (relative risk; 95% confidence interval): sensitization to a low-molecular allergen (2.30; 1.84–3.46), a decrease in the forced expiratory volume in 1 second ( $FEV_1$ ) after exercise (0.89; 0.50 – 0.97), and blood eosinophilia (1.02; 1.01 – 1.05). Exacerbations were noted in 49 (100%) subjects before treatment and in 16 (32.7%) during therapy ( $p = 0.0001$ ). Sensitization to a low-molecular allergen and high baseline blood eosinophilia reduced the likelihood of exacerbations during treatment (0.27; 0.15 – 0.86 and 0.96; 0.92 – 0.99). In the Kaplan–Meier analysis, the probability of symptom control was 90.3% in patients with low-molecular-weight allergen-induced asthma and 61.1% in patients with high-molecular-weight allergens. The survival rate without exacerbations was 72.3% and 37.7%, respectively ( $p < 0.05$ ).  $FEV_1$  increased, and blood eosinophilia decreased. **Conclusion.** In patients with occupational and work-related asthma, biological therapy prevents exacerbations, increases the probability of symptom control, and improves lung function, primarily in asthma caused by low-molecular-weight allergens.

**Key words:** occupational asthma, T2-asthma, biologic therapy, therapeutic monoclonal antibodies.

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

**Funding.** The study was performed without any sponsorship.

**Ethical review.** The studies were conducted in accordance with the ethical principles of scientific medical research involving human subjects, as set out in the Helsinki Declaration of the World Medical Association, and in compliance with the ethical norms and rules provided for by the Bulletin of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education of the Russian Federation No.3 of 2002 “On the Procedure for Conducting Biomedical Research in Human Subjects”. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation.

© Shpagina L.A. et al., 2025

For citation: Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Kondyurina E.G., Zelenskaya V.V., Kamneva N.V., Sergeev V.A., Makarov K.Yu. Efficacy of biologic therapy in patients with severe occupational and work-related bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 635–645 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-635-645

Бронхиальная астма (БА) характеризуется значительной гетерогенностью паттернов персистирующего воспаления дыхательных путей (эндотипов), что на клиническом уровне отражается множеством вариантов клинического течения (фенотипов) [1]. Наиболее неблагоприятным фенотипом является тяжелая БА (ТБА) в связи со снижением качества и продолжительности жизни больных [2]. В этой группе 45–57 % пациентов не достигают контроля над заболеванием [3, 4], повышен риск развития фиксированной бронхообструкции [5], обострений [6, 7], сердечно-сосудистых заболеваний [8]. При потребности в высоких дозах лекарств увеличивается риск нежелательных лекарственных реакций, особенно при применении системных глюкокортикостероидов (сГКС) [9]. Распространенность ТБА в разных исследуемых когортах и при применении разных критериев составляла от 4 до 13,7 % [2, 10, 11]. По данным эпидемиологического исследования НИКА II, в России доля неконтролируемой ТБА превышает 4 % [12].

Профессиональная БА (ПБА) приводит к дополнительному ущербу на индивидуальном и популяционном уровне, связанному со стойкой утратой большими профессиональной трудоспособности и потерей государством трудовых ресурсов. В связи с этим важной задачей является сохранение общей трудоспособности больных, при этом требования к эффективности терапии повышаются. Известно, что при профессиональном заболевании вероятность ТБА больше [13, 14]. Так, по данным исследования E-RHOCAS, в группах

больных ПБА ( $n = 997$ ) и лиц ( $n = 1\ 563$ ), не контактировавших с производственными аллергенами, частота ТБА составила 16,2 и 6,3 % соответственно [14].

Наиболее изученным клиническим и патогенетическим вариантом БА является Т2-ассоциированная, когда основными клетками регуляторами являются Т-хелперы 2-го типа или врожденные лимфоидные клетки 2-го типа [1]. Большая часть случаев ТБА, а также аллергическая ПБА относятся именно к Т2-фенотипу [15]. Понимание клеточно-молекулярных механизмов воспаления позволило определить «целевые белки» для таргетной терапии моноклональными антителами – иммуноглобулин (Ig) E, интерлейкин (IL)-5 и его рецептор на эозинофилах, рецепторы IL-4 и IL-13, тимический стромальный лимфопоэтин [1]. Биологическая терапия позволяет предупредить обострения, контролировать симптомы, улучшить функцию легких, преодолеть зависимость от сГКС у больных Т2-ассоциированной ТБА при неэффективности других методов лечения [16–18]. Аллергическая ПБА относится к Т2-фенотипу. Вместе с тем клинико-патогенетические особенности заболевания зависят от свойств профессионального этиологического фактора [19–21]. Так, БА, вызванная высокомолекулярными аллергенами, имеет большие продолжительность латентного периода, вероятность сопутствующих Т2-ассоциированных заболеваний и фиксированной бронхообструкции. Высокомолекулярные аллергены – это полноценные аллергены; паттерн воспаления в большинстве случаев связан

с выработкой специфических IgE. При БА, связанной с низкомолекулярными аллергенами (гаптенами), часто формируется Т2-воспаление без участия IgE, возможен смешанный (аллергический и ирритантный) механизм, клиническими особенностями которого являются выраженные симптомы и частые обострения [20, 21]. Отличия биомеханизмов и клинических проявлений позволяют предположить и различия в ответе на терапию. Влияние биологической таргетной терапии препаратами моноклональных антител на течение БА, вызванной аллергенами производственной среды, все еще изучено недостаточно.

Целью исследования явилось определение эффективности биологической терапии препаратами моноклональных антител у больных ПБА или профессионально обусловленной БА в реальной клинической практике.

## Материалы и методы

В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование реальной клинической практики были включены больные тяжелой аллергической (Т2-ассоциированной) ПБА или профессионально обусловленной БА, получавшие терапию препаратами моноклональных антител. Диагноз был установлен на основании клинических признаков и спирографических данных (коэффициент бронходилатации по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ )  $\geq 12\%$ ) [22].

### Критерии включения в исследование:

- письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет;
- БА на основании клинических признаков и спирографического критерия;
- тяжелая степень БА на основании отсутствия контроля над симптомами при терапии IV или V ступени по критериям Глобальной инициативы по БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*) (средние / высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в сочетании с длительно действующим  $\beta_2$ -агонистом адrenoцепторов (ДДБА) и 2-м препаратом контроля (М-холиноблокатором));
- работа в условиях воздействия аллергенов;
- отсутствие симптомов БА на момент предварительного медицинского осмотра (при наличии), симптомы экспозиции и / или реэкспозиции и / или элиминации;
- сенсibilизация к производственным аллергенам по данными аллергологического обследования (положительный результат исследования специфических IgE, кожных проб) или по результатам теста с возвращением на рабочее место (при серийной пикфлоуметрии различия показателей пиковой скорости выдоха на рабочем месте и в дни отсутствия на работе составляли  $\geq 20\%$ );
- назначение в реальной клинической практике биологической терапии препаратами моноклональных антител (омализумаб или реслизумаб или

меполизумаб или бенрализумаб или дупилумаб) в дополнение к стандартной базисной терапии (обязательно иГКС в сочетании с ДДБА, возможно – другие препараты для лечения БА).

### Критерии невключения:

- несоответствие базисной терапии действующим клиническим рекомендациям;
- критические ошибки ингаляционной техники;
- паразитозы;
- тяжелые коморбидные состояния, в т. ч. хроническая сердечная недостаточность IА, IВ, III стадии, цирроз печени класса В–С по Чайлд–Пью, хроническая болезнь почек С5, ожирение III стадии по классификации Всемирной организации здравоохранения, наследственные заболевания бронхолегочной системы, туберкулез легких, инфекция вирусом иммунодефицита человека, аутоиммунные заболевания;
- предшествующая или текущая терапия какими-либо препаратами моноклональных антител, помимо лечения БА.

### Критерии исключения:

- отмена препаратов моноклональных антител или потеря больного для наблюдения ранее 12 мес. терапии.

Данные об условиях труда получены из санитарно-гигиенических характеристик условий труда предприятия, составленных экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области при проведении экспертиз связи заболевания с профессией и из карт специальной оценки условий труда. Экспертиза связи заболевания с профессией проводилась в центре профпатологии Новосибирской области (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2»).

Данные о лечении (препараты, дозы, период лечения) получены из региональной медицинской информационной системы и медицинской документации, предоставленной пациентами.

Первичные конечные точки – достижение контроля над симптомами, доля больных с обострениями. Обострением считались эпизоды усиления респираторных симптомов, при которых требовалось изменение обычного режима терапии [22]. Контроль над БА определялся согласно опроснику по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire – ACQ-5*)  $< 0,75$  балла [22]. Вторичные конечные точки – изменение функции легких (показатели – пребронходилатационный  $ОФВ_1$ , процент снижения  $ОФВ_1$  после физической нагрузки – ФН), потребности в сГКС (доза преднизолона и доля больных, получающих терапию сГКС), эозинофилии крови, трудоспособности.

### Процедуры исследования:

- оценка анамнеза, физикальных данных;
- анкетирование по ACQ-5;
- оценка обострений БА;
- общий анализ крови с подсчетом числа эозинофилов;

- исследование фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе;
- спирография с пробой с бронхолитическим препаратом (рекомендации Российского респираторного общества (2014, 2023); спирограф MAC2-C (Белинтелмед, Республика Беларусь)) до лечения, затем – 1 раз в 4 нед. в первые 4 мес. терапии, далее – 1 раз в 8 нед.;
- бронхопровокационный тест с ФН (тредмил-система *Schiller Intertack 8 10T*, протокол с постепенно возрастающей ФН *R. Bruce* с начальным уровнем 50 Вт, общая продолжительность – 8 мин, после достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений по формуле *Shepherd* – 4 мин, оценка спирографии через 5, 10, 15 мин) до лечения и далее – 1 раз в год.

Оценка проводилась в стабильную фазу заболевания при отсутствии острых коморбидных заболеваний, в т. ч. инфекционных. В случае обострения БА выполнялся внеплановый визит для подтверждения события. Продолжительность наблюдения – 12–60 мес.

**Статистический анализ.** Расчеты выполнены с применением программного обеспечения SPSS 24. Уровень значимости  $p$  для отклонения нулевой гипотезы составлял  $< 0,05$ . Применялись стандартные методы описательной статистики – для непрерывных переменных рассчитывались медиана ( $Me$ ) и межквартильный интервал, данные представлены в виде  $Me$  (25, 75-й процентиль), для ординальных и номинальных переменных определялись доли, результат представлен в процентах. Для сравнения независимых групп по непрерывным переменным применялся тест Манна–Уитни, по качественным – критерий  $\chi^2$ , взаимосвязанные группы сравнивались при помощи теста Уилкоксона или критерия Мак-Немара. Поиск факторов, ассоциированных с достижением первичной конечной точки, оценивался методом пропорциональных рисков Кокса (однофакторный анализ). Модели включали исследуемый фактор, возраст, стаж, эозинофилию крови, статус курения (курильщик / бывший курильщик или некурящий). Вероятность достижения контроля над БА, отсутствия обострений, отсутствия обострений от момента достижения полного контроля над БА определялась методом Каплана–Майера, для оценки достоверности отличий применялся логранговый критерий.

## Результаты

В исследование включены больные БА ( $n = 49$ ), в период 2018–2023 гг. получавшие омализумаб ( $n = 19$ ), реслизумаб ( $n = 3$ ), меполизумаб ( $n = 8$ ), дупилумаб ( $n = 9$ ) и бенрализумаб ( $n = 11$ ).

Подкожные инъекции омализумаба назначались в следующих дозах:

- 150 мг 1 раз в 4 нед. ( $n = 2$ );
- 300 мг 1 раз в 4 нед. ( $n = 1$ );
- 450 мг 1 раз в 4 нед. ( $n = 3$ );
- 600 мг 1 раз в 4 нед. ( $n = 2$ );
- 300 мг 1 раз в 2 нед. ( $n = 4$ );

- 450 мг 1 раз в 2 нед. ( $n = 5$ );
- 600 мг 1 раз в 2 нед. ( $n = 2$ ).

Реслизумаб назначался в виде внутривенных инфузий в дозе 3 мг / кг 1 раз в 4 нед.; меполизумаб – в виде подкожных инъекций 100 мг 1 раз в 4 нед.

Подкожные инъекции дупилумаба назначались пациентам со стероидозависимой БА в следующих дозах:

- в начальной дозе 600 мг, далее – 300 мг 1 раз в 2 нед. ( $n = 4$ );
- в начальной дозе 400 мг, далее – 200 мг 1 раз в 2 нед. ( $n = 5$ ).

Бенрализумаб назначался в дозе 30 мг подкожно 1 раз в 4 нед. (3 инъекции), далее кратность введения составляла 1 раз в 8 нед.

Показания к назначению соответствовали требованиям действующих федеральных клинических рекомендаций [22] и GINA (2018–2023) [23]. Единого, сформулированного протоколом исследования подхода к дифференцированному выбору молекулы генно-инженерного биологического препарата, не было, т. к. препарат назначался лечащими врачами в рутинной практике. Из обоснований назначений можно выделить применение омализумаба при наличии у пациентов высокого уровня IgE крови, выявлении специфических IgE или положительных аллергопроб, а также терапию антиэозинофильными препаратами при уровне эозинофилов крови  $> 300$  кл. / мкл и дупилумабом – при наличии коморбидного полипозного риносинусита.

Средние дозы иГКС получали 35 (71,4 %) участников исследования, высокие – 14 (28,6 %), ДДБА и 3-й препарат контроля над БА (длительно действующий М-холиноблокатор) – 100 % пациентов, антилейкотриеновые препараты – 15 (30,6 %) больных. Кроме того, все больные были вакцинированы от пневмококка, ежегодно вакцинировались от гриппа, 40 (81,6 %) пациентов были вакцинированы от новой коронавирусной инфекции COVID-19 в период эпидемии.

Минимальный период наблюдения составил 12 мес., максимальный – 60 мес.

Основные характеристики исследуемой когорты на момент включения в исследование представлены в табл. 1. Больные работали на предприятиях машиностроения, предприятиях по производству пищевых продуктов, текстильных изделий, мебели, в строительстве, в медицинских организациях. У 31 (63,3 %) пациента установлена связь заболевания с профессией, у 18 (36,7 %) диагноз находился в стадии экспертизы или экспертиза была затруднена по причине большой продолжительности постконтактного периода. На момент начала терапии все больные прекратили контакт с профессиональным аллергеном. Исходно у всех обследуемых зарегистрированы неконтролируемая БА (АСQ-5  $> 1,5$  балла) и анамнез обострения в течение 1 года, предшествующего терапии.

Контроль над БА достигнут у 39 (79,6 %) больных, частичный контроль – у 10 (20,4 %). Результат анкетирования по АСQ-5 уменьшился с 4,4 (3,0; 4,8) до 0,4 (0,2; 0,6) балла, изменение составило  $-4$  ( $-4,2$ ;  $-3,6$ ) балла;  $p = 0,0001$ . Потребность в препаратах для

**Таблица 1**  
**Характеристика больных на момент начала наблюдения**  
**Table 1**  
**Baseline characteristics of the patients**

Характеристика	Показатель
Возраст, годы	51 (42; 57)
Пол, <i>n</i> (%):	
• мужской	16 (32,6)
• женский	33 (67,4)
Статус курения, <i>n</i> (%):	
• курильщик	10 (20,4)
• бывший курильщик	7 (14,3)
• некурящий	32 (65,3)
Стаж работы, мес.	181 (141; 246)
Продолжительность постконтактного периода, мес.	34 (11; 58)
Характеристика профессионального аллергена, <i>n</i> (%):	
• высокомолекулярный	18 (36,7)
• низкомолекулярный	31 (63,3)
Продолжительность ТБА на момент начала биологической терапии, годы	3 (1; 4)
Срок от экспертизы связи БА с профессией, годы	2,5 (1; 3,5)
Исходно прирост ОФВ <sub>1</sub> после ингаляции бронхолитического препарата, %	17 (12; 25)
Обострения БА в течение 1 года до начала биологической терапии, <i>n</i> (%)	49 (100)
АСQ-5 исходно, баллы	4,4 (3,0; 4,8)
Доля больных, нуждающихся в терапии СГКС, <i>n</i> (%)	6 (12,2)
Коморбидность, <i>n</i> (%):	
• аллергический полипозный риносинусит	6 (12,2)
• аллергический ринит	15 (30,6)
• артериальная гипертензия	27 (55,1)
• ишемическая болезнь сердца	4 (8,2)
• хроническая обструктивная болезнь легких	11 (22,4)
• сахарный диабет	7 (14,3)
• ожирение 1–2-й степени по ВОЗ	14 (28,6)

Примечание: ТБА – тяжелая бронхиальная астма; БА – бронхиальная астма; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АСQ (Asthma Control Questionnaire) – тест по контролю над бронхиальной астмой; с ГКС – системные глюкокортикостероиды; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

купирования симптомов БА уменьшилась с 4 (4; 6) до 0 (0; 0,5) доз в сутки;  $p = 0,001$ .

По данным анализа методом пропорциональных рисков Кокса на вероятность контроля над БА на фоне биологической терапии оказывали значимое влияние следующие факторы (табл. 2):

- вид аллергена (сенсibilизация к низкомолекулярному аллергену увеличивала вероятность контроля над БА в 2,3 раза);
- эозинофилия крови (при увеличении исходных значений на 10 кл. / мкл вероятность повышалась на 2 %);
- гиперреактивность бронхов (при снижении ОФВ<sub>1</sub> после ФН на 5 % вероятность повышалась на 11 %).

За время наблюдения обострения зарегистрированы у 16 (32,7 %) больных, из них 4 (8,2 %) случая – в первые 12 мес. лечения.

При БА, вызванной низкомолекулярным аллергеном, вероятность обострений была меньше на 73 %. При увеличении исходной эозинофилии крови на 10 кл. / мкл вероятность обострений снижалась на 4 %. Стаж работы в условиях воздействия аллергенов не был ассоциирован с первичными конечными точками терапии.

Были проанализированы вероятность достижения контроля над БА и выживаемость без обострений во время биологической терапии методом Каплана–Майера в зависимости от вида аллергена и стажа работы (см. рисунок). При БА от воздействия низкомолекулярных аллергенов вероятность достижения контроля при использовании биологической терапии составила 90,3 %, при БА от высокомолекулярных аллергенов – 61,1 %. Медиана времени до контроля над БА составила 3 и 4 мес. соответственно;  $p = 0,004$ .

Вероятность эффективной профилактики обострений в течение 5 лет при расчете от момента начала наблюдения в подгруппах воздействия низко- и высокомолекулярных аллергенов составляла 72,3 и 37,7 % соответственно;  $p = 0,009$ . Различий по данным показателям между группами в зависимости от стажа работы не отмечено ( $p > 0,05$ ) (см. рисунок).

Вероятность отсутствия обострений от момента достижения полного контроля над БА в течение 5 лет в подгруппах пациентов с разным видом аллергена составляла 83,2 и 19,3 % соответственно;  $p = 0,004$ .

**Таблица 2**  
**Факторы, ассоциированные с контролем и обострениями профессиональной бронхиальной астмы на фоне биологической терапии**  
**Table 2**  
**Factors associated with control and exacerbations of occupational asthma during biological therapy**

Параметр	ОР	95%-ный ДИ	Статистика Вальда	<i>p</i>
<b>Предикторы достижения контроля над БА</b>				
Низкомолекулярный аллерген	2,30	1,84–3,46	5,35	0,021
Снижение ОФВ <sub>1</sub> после ФН, %	0,89	0,50–0,97	12,59	0,0003
Эозинофилия крови, кл. / мкл	1,02	1,01–1,05	4,73	0,030

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 640

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 639

Концентрация аллергена в воздухе рабочей зоны, мг / м <sup>3</sup>	1,00	0,42–1,99	0,52	0,566
Сопутствующее воздействие ирритантов	1,06	0,54–2,35	0,73	0,417
Стаж работы, месяцы	0,99	0,32–2,17	0,04	0,841
<b>Предикторы обострений БА</b>				
Низкомолекулярный аллерген	0,27	0,15–0,86	6,33	0,012
Эозинофилия крови, кл. / мкл	0,96	0,92–0,99	5,99	0,015
Концентрация аллергена в воздухе рабочей зоны, мг / м <sup>3</sup>	1,00	0,48–1,86	0,48	0,641
Сопутствующее воздействие ирритантов	1,08	0,85–3,12	0,92	0,475
Стаж работы, месяцы	1,00	0,95–2,08	0,63	0,426

Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; БА – бронхиальная астма; ФН – физическая нагрузка; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

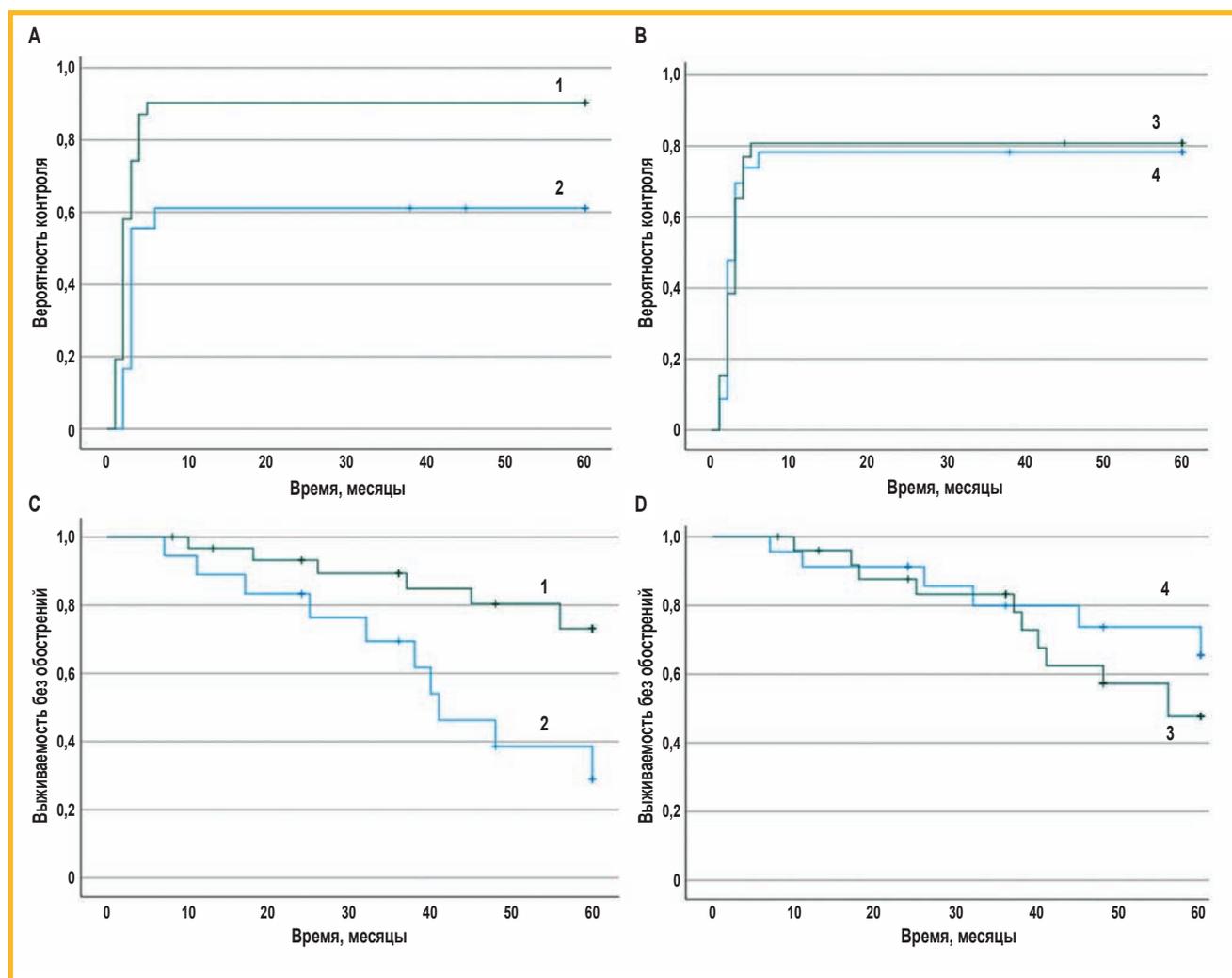


Рисунок. Эффективность биологической терапии при профессиональной бронхиальной астме в зависимости от условий труда (анализ выживаемости): А, С – в зависимости от вида аллергена; В, D – в зависимости от стажа; А, С – вероятность достижения контроля над бронхиальной астмой; В, D – вероятность обострений бронхиальной астмы; 1 – бронхиальная астма от низкомолекулярного аллергена (сварочный аэрозоль, металлы, органические растворители, клеи, герметики, формальдегид, антисептики); 2 – бронхиальная астма от высокомолекулярного аллергена (мука, зерновая пыль, шерсть животных, перо птиц, вакцины); 3 – стаж работы > 15 лет; 4 – стаж работы < 15 лет; + – цензурированный случай.

Figure. Efficiency of biological therapy for occupational asthma depending on working conditions, survival analysis: A, C – depending on the type of allergen; B, D – depending on the time in employment; A, C – probability of achieving control over asthma; B, D – probability of asthma exacerbations; 1 – low-molecular allergen-induced asthma (welding aerosol, metals, organic solvents, adhesives, sealants, formaldehyde, antiseptics); 2 – high-molecular allergen-induced asthma (flour, grain dust, animal hair, bird feathers, vaccines); 3 – time in employment > 15 years; 4 – time in employment < 15 years; + – censored case.

Таблица 3  
Изменение функции легких, потребности в системных глюкокортикостероидах, эозинофилия крови у больных профессиональной бронхиальной астмой на фоне биологической терапии  
Table 3  
Changes in lung function, need for systemic corticosteroids, blood eosinophilia in patients with occupational asthma during biological therapy

Параметр	Исходно		По завершении наблюдения		Изменение		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	БА от воздействия аллергена (n = 39):		БА от воздействия аллергена (n = 39):		БА от воздействия аллергена (n = 39):					
	низкомолекулярного (n = 31)	высокомолекулярного (n = 18)	низкомолекулярного (n = 31)	высокомолекулярного (n = 18)	низкомолекулярного (n = 31)	высокомолекулярного (n = 18)				
Пребронходилационный ОФВ <sub>1</sub> , %	66,2 (62,4; 71,7)	83,9 (77,9; 90,4)	66,0 (61,5; 75,8)	86,6 (79,1; 101,8)	19,0 (16,5; 20,8)	13,9 (6,8; 18,8)	0,001	0,001	0,001	0,010
Прирост ОФВ <sub>1</sub> после ингаляции бронхолитического препарата, %	17,3 (12,8; 25,6)	8,4 (5,2; 10,4)	18,5 (13,4; 26,1)	9,5 (8,2; 12,8)	-6,2 (-9,8; -6,0)	-9,5 (-15,3; -7,8)	0,001	0,001	0,001	0,009
Снижение ОФВ <sub>1</sub> после ФН, %	-19,0 (-22,7; -15,8)	-7,8 (-9,2; -4,6)	-20,6 (-22,9; -14,6)	-4,2 (-5,6; 2,4)	13,1 (10,2; 15,0)	8,6 (6,4; 11,3)	0,001	0,001	0,001	0,005
ФЖЕЛ, %	69,5 (65,2; 74,8)	88,1 (85,3; 91,0)	67,8 (63,4; 75,9)	91,6 (89,4; 96,2)	20,8 (18,3; 22,6)	15,3 (12,9; 18,5)	0,001	0,001	0,001	0,012
Доля больных, достигших субмаксимальной ФН, л (%)	0	35 (71,4)	0	23 (46,9)	23 (46,9)	12 (24,5)	Н / п	Н / п	Н / п	0,048
*Суточная доза сГКС, мг	12,5 (10,0; 15,0)	0 (0; 5)	12,5 (10,0; 15,0)	0 (0; 5)	-10 (-2,5; -10)	-	0,001	-	-	-
Доля больных, регулярно принимавших сГКС	3 (6,1)	1 (2,05)	3 (6,1)	1 (2,05)	-2 (4,1)	-2 (4,1)	Н / п	Н / п	Н / п	Н / п
Эозинофилия крови, кл. / мкл	365 (342; 389)	82 (71; 93)	362 (325; 371)	78 (60; 86)	-250 (-301; -295)	-254 (-272; -241)	0,001	0,001	0,001	0,001
FeNO, ppb	148 (99; 197)	172 (78; 235)	154 (75; 226)	20 (15; 28)	-133 (-198; -82)	-125 (-141; -112)	0,001	0,001	0,001	0,001

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФН – физическая нагрузка; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; сГКС – системные глюкокортикостероиды; FeNO (fractional exhaled nitric oxide) – фракция выдыхаемого оксида азота; Н / п – не проводилось; \* – в подгруппе больных, получавших системные глюкокортикостероиды, в пересчете на преднизолон; достоверность изменений до и после лечения; P<sub>1</sub> – во всей группе, P<sub>2</sub> – в подгруппе воздействия высокомолекулярного аллергена, P<sub>3</sub> – в подгруппе воздействия высокомолекулярного аллергена; P<sub>4</sub> – различия изменений между подгруппами.

Note: \* – in the subgroup of patients receiving systemic corticosteroids; calculated as prednisolone; significance of changes before and after treatment; P<sub>1</sub> – in the entire group; P<sub>2</sub> – in the subgroup exposed to low-molecular-weight allergens; P<sub>3</sub> – in the subgroup exposed to high-molecular-weight allergens; P<sub>4</sub> – differences in changes between subgroups.

Достижение первичных конечных точек было одинаковым при применении всех препаратов моноклональных антител.

После обострений у 10 (21,7 %) больных восстановился прежний уровень контроля над БА при прежних дозах препаратов базисной терапии, у 6 (12,2 %) больных для восстановления прежнего уровня контроля потребовалось увеличение дозы иГКС + ДДБА.

В результате лечения наступило значимое улучшение функции легких, снизилась гиперреактивность бронхов (табл. 3). По результатам анализа этиологически обусловленных подгрупп показано, что более значимые изменения пребронходилационного ОФВ<sub>1</sub> и результатов теста с ФН отмечались при сенсибилизации к низкомолекулярным аллергенам, изменение индекса бронходилатации — при сенсибилизации к высокомолекулярным аллергенам.

У 4 из 6 больных, исходно получавших сГКС в качестве базисной терапии, их удалось отменить, у 2 — снизить дозу. Отмечалось также достоверное снижение уровня эозинофилов крови.

До начала лечения все обследуемые больные не работали в связи с заболеванием, 6 пациентов были старше трудоспособного возраста.

Через 18 (13; 22) мес. после достижения контроля над симптомами (полного или частичного) 25 (51,0 %) пациентов возобновили трудовую деятельность как минимум в форме частичной занятости. Принципы рационального трудоустройства (вне контакта с аллергенами, раздражителями, неблагоприятным микроклиматом, без тяжелой ФН) были соблюдены. Доля работающих в подгруппе трудоспособного возраста ( $n = 36$ ) на момент завершения наблюдения составила 23 (63,9 %).

Из нежелательных явлений, потенциально связанных с применением препаратов моноклональных антител, следует отметить бессимптомное увеличение числа эозинофилов крови в 2 раза у 3 больных, получавших дупилумаб. Данные пациенты продолжают лечение.

## Обсуждение

Таким образом, у больных тяжелой ПБА при назначении биологической терапии эффективно предупреждались обострения, наблюдался контроль над респираторными симптомами, улучшалась функция легких, снижалась активность воспаления, что способствовало продолжению трудовой деятельности. В связи с этим важно своевременное определение потребности пациента с ПБА в биологической терапии.

Известными маркерами прогноза эффективности терапии моноклональными антителами в общей популяции больных Т2-ассоциированной ТБА являются уровень эозинофилов мокроты и крови, концентрация периостина крови, обострения в анамнезе [24–26]. В исследуемой группе больных ПБА также прослеживалась прогностическая значимость эозинофилии крови. Дополнительно определены в качестве перспективных маркеров параметр условий труда — вид аллергена (высокомолекулярный или низкомолеку-

лярный), а также характеристика фенотипа — выраженность гиперреактивности бронхов, оцениваемая по результатам теста с ФН. Концентрация веществ сенсибилизирующего действия в воздухе рабочей зоны, стаж работы не оказывали влияния на результаты лечения, и по-видимому, имеют меньшее значение для формирования определенных эндотипов и фенотипов ПБА.

При формировании БА в условиях воздействия как аллергенов, так и раздражителей (следовательно, возможность смешанного эндотипа БА) эффективность биологической терапии также не ограничивалась. Полученные данные могут быть полезны при планировании организации медицинской помощи больным ПБА.

В последнее время обсуждается определение ремиссии ТБА. Предлагается сочетание следующих критериев:

- отсутствие обострений в течение  $\geq 12$  мес.;
- достижение полного контроля над заболеванием;
- нормализация или улучшение функции легких по данным спирографии;
- отмена сГКС [27, 28].

В представленном исследовании проведен расчет 5-летней вероятности отсутствия обострений у пациентов, достигших контроля над заболеванием (у этих же больных наблюдались улучшение функции легких и отсутствие случаев терапии сГКС). Данный показатель составлял при БА, вызванной низкомолекулярным аллергеном, 72,3 %, высокомолекулярным — 37,7 %. Согласно опубликованным данным, доля случаев ремиссии при биологической терапии у пациентов с ТБА составляет 21–37 % [29–31]. Таким образом, целесообразно продолжение исследований эффективности биологической терапии у пациентов с различными эндо- и фенотипами ПБА с позиции понятия «ремиссия».

## Заключение

У больных ПБА при биологической терапии снижается вероятность обострений, увеличивается вероятность контроля над симптомами, улучшается функция легких, что способствует сохранению трудоспособности. Более высокая эффективность биологической терапии отмечена при эндотипе БА, вызванной воздействием низкомолекулярных аллергенов.

## Литература

1. Chen C.Y., Wu K.H., Guo B.C. et al. Personalized medicine in severe asthma: from biomarkers to biologics. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25 (1): 182. DOI: 10.3390/ijms25010182.
2. Roche N., Garcia G., de Larrard A. et al. Real-life impact of uncontrolled severe asthma on mortality and healthcare use in adolescents and adults: findings from the retrospective, observational RESONANCE study in France. *BMJ Open.* 2022; 12 (8): e060160. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060160.
3. Kimura Y., Suzukawa M., Jo T. et al. Epidemiology of patients with severe asthma in Japan: a nationwide descriptive study. *ERJ Open Res.* 2024; 10 (4): 00122–2024. DOI: 10.1183/23120541.00122-2024.
4. Wang E., Wechsler M.E., Tran T.N. et al. Characterization of severe asthma worldwide: data from the international severe asthma registry. *Chest.* 2020; 157 (4): 790–804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053.

5. Sousa A.W., Barros Cabral A.L., Arruda Martins M., Carvalho C.R.F. Risk factors for fixed airflow obstruction in children and adolescents with asthma: 4-year follow-up. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55 (3): 591–598. DOI: 10.1002/ppul.24625.
6. Белевский А.С., Ненашева Н.М., Кравченко Н.Ю. и др. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Терапевтический архив.* 2022; 94 (7): 865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713.
7. Korn S., Schmidt O., Timmermann H. et al. Real-world characteristics of patients with severe asthma prior to starting Dupilumab: the ProVENT study. *Respiration.* 2024; 103 (1): 10–21. DOI: 10.1159/000535390.
8. Nagarajan S., Rosenbaum J., Joks R. The relationship between allergic rhinitis, asthma, and cardiovascular disease in the National Health Interview Surveys (NHIS), 1999–2018. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (6): 1509–1519.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.02.001.
9. Ekström M., Nwaru B.I., Hasvold P. et al. Oral corticosteroid use, morbidity and mortality in asthma: a nationwide prospective cohort study in Sweden. *Allergy.* 2019; 74 (11): 2181–2190. DOI: 10.1111/all.13874.
10. Larsson K., Ställberg B., Lisspers K. et al. Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACER). *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 12. DOI: 10.1186/s12931-018-0719-x.
11. Kankaanranta H., Viinanen A., Ilmarinen P. et al. Comorbidity burden in severe and nonsevere asthma: a nationwide observational study (FINASTHMA). *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (1): 135–145.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.09.034.
12. Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. 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. *Пульмонология.* 2021; 31 (5): 613–626. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626.
13. Romero-Mesones C., Cruz M.J., Alobid I. et al. Disposition of work-related asthma in a Spanish asthma cohort: comparison of asthma severity between employed and retired workers. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (11): 3407–3413.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.06.040.
14. Vandeplass O., Godet J., Hurdubaea L. et al. Severe occupational asthma: insights from a multicenter European cohort. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (7): 2309–2318.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.017.
15. Mason P., Biasioli M., Liviero F. Endotypes of occupational asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2024; 24 (2): 58–63. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000969.
16. Chan R., Stewart K., Misirovs R., Lipworth B.J. Targeting downstream type 2 cytokines or upstream epithelial alarmins for severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (6): 1497–1505. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.01.040.
17. Ando K., Fukuda Y., Tanaka A., Sagara H. Comparative efficacy and safety of Tezepelumab and other biologics in patients with inadequately controlled asthma according to thresholds of type 2 inflammatory biomarkers: a systematic review and network meta-analysis. *Cells.* 2022; 11 (5): 819. DOI: 10.3390/cells11050819.
18. Kim H., Kim M.G., Kim S.R. et al. Comparative efficacy of biologics for patients with inadequately controlled asthma: a network meta-analysis. *World Allergy Organ. J.* 2024; 17 (7): 100934. DOI: 10.1016/j.waojou.2024.100934.
19. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М. Профессиональная бронхиальная астма от воздействия аэрозолей поливинилхлорида: фенотипы заболевания. *Медицина труда и промышленная экология.* 2018; (12): 14–18. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-12-14-18.
20. Lau A., Tarlo S.M. Update on the management of occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2019; 11 (2): 188–200. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.2.188.
21. Vandeplass O., Godet J., Hurdubaea L. et al. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy.* 2019; 74 (2): 261–272. DOI: 10.1111/all.13542.
22. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447.
23. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Reports. 2025. Available at: <https://ginasthma.org/reports/>
24. Bourdin A., Brusselle G., Couillard S. et al. Phenotyping of severe asthma in the era of broad-acting anti-asthma biologics. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (4): 809–823. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.01.023.
25. Milger K., Suhling H., Skowasch D. et al. Response to biologics and clinical remission in the adult German asthma net severe asthma registry cohort. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (9): 2701–2712.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.05.047.
26. Sasano H., Harada N., Harada S. et al. Pretreatment circulating MAIT cells, neutrophils, and periostin predicted the real-world response after 1-year mepolizumab treatment in asthmatics. *Allergol. Int.* 2024; 73 (1): 94–106. DOI: 10.1016/j.ait.2023.06.001.
27. Busse W.W., Chupp G., Corbridge T. et al. Targeting asthma remission as the next therapeutic step toward improving disease control. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (4): 894–903. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.01.044.
28. Передельская М.Ю., Ненашева Н.М., Себекина О.В., Белевский А.С. Клиническая ремиссия при бронхиальной астме. *Практическая пульмонология.* 2023; (1): 3–10. DOI: 10.24412/2409-6636-2023-12854.
29. Sposato B., Bianchi F., Ricci A., Scalese M. Clinical asthma remission obtained with biologics in real life: patients' prevalence and characteristics. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (6): 1020. DOI: 10.3390/jpm13061020.
30. Hansen S., Baastrup Søndergaard M., von Bülow A. et al. Clinical response and remission in patients with severe asthma treated with biologic therapies. *Chest.* 2024; 165 (2): 253–266. DOI: 10.1016/j.chest.2023.10.046.
31. Pavord I., Gardiner F., Heaney L.G. et al. Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: analysis of the REDES study. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1150162. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1150162.

Поступила: 03.11.24  
Принята к печати: 27.06.25

## References

1. Chen C.Y., Wu K.H., Guo B.C. et al. Personalized medicine in severe asthma: from biomarkers to biologics. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 25 (1): 182. DOI: 10.3390/ijms25010182.
2. Roche N., Garcia G., de Larrard A. et al. Real-life impact of uncontrolled severe asthma on mortality and healthcare use in adolescents and adults: findings from the retrospective, observational RESONANCE study in France. *BMJ Open.* 2022; 12 (8): e060160. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060160.
3. Kimura Y., Suzukawa M., Jo T. et al. Epidemiology of patients with severe asthma in Japan: a nationwide descriptive study. *ERJ Open Res.* 2024; 10 (4): 00122–2024. DOI: 10.1183/23120541.00122-2024.
4. Wang E., Wechsler M.E., Tran T.N. et al. Characterization of severe asthma worldwide: data from the international severe asthma registry. *Chest.* 2020; 157 (4): 790–804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053.
5. Sousa A.W., Barros Cabral A.L., Arruda Martins M., Carvalho C.R.F. Risk factors for fixed airflow obstruction in children and adolescents with asthma: 4-year follow-up. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55 (3): 591–598. DOI: 10.1002/ppul.24625.
6. Belevskiy A.S., Nenasheva N.M., Kravchenko N.Yu. et al. [Data from the Russian Severe Asthma Registry (RSAR)]. *Терапевтический архив.* 2022; 94 (7): 865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713 (in Russian).
7. Korn S., Schmidt O., Timmermann H. et al. Real-world characteristics of patients with severe asthma prior to starting Dupilumab: the ProVENT study. *Respiration.* 2024; 103 (1): 10–21. DOI: 10.1159/000535390.
8. Nagarajan S., Rosenbaum J., Joks R. The relationship between allergic rhinitis, asthma, and cardiovascular disease in the National Health Interview Surveys (NHIS), 1999–2018. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (6): 1509–1519.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.02.001.

9. Ekström M., Nwaru B.I., Hasvold P. et al. Oral corticosteroid use, morbidity and mortality in asthma: a nationwide prospective cohort study in Sweden. *Allergy*. 2019; 74 (11): 2181–2190. DOI: 10.1111/all.13874.
10. Larsson K., Ställberg B., Lisspers K. et al. Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACER). *Respir. Res.* 2018; 19 (1): 12. DOI: 10.1186/s12931-018-0719-x.
11. Kankaanranta H., Viinanen A., Ilmarinen P. et al. Comorbidity burden in severe and nonsevere asthma: a nationwide observational study (FINASTHMA). *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (1): 135–145.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.09.034.
12. Arkhipov V.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. [Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 613–626. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626 (in Russian).
13. Romero-Mesones C., Cruz M.J., Albid I. et al. Disposition of work-related asthma in a Spanish asthma cohort: comparison of asthma severity between employed and retired workers. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (11): 3407–3413.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.06.040.
14. Vandenplas O., Godet J., Hurdubaea L. et al. Severe occupational asthma: insights from a multicenter European cohort. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (7): 2309–2318.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.017.
15. Mason P., Biasioli M., Liviero F. Endotypes of occupational asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2024; 24 (2): 58–63. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000969.
16. Chan R., Stewart K., Misirows R., Lipworth B.J. Targeting downstream type 2 cytokines or upstream epithelial alarmins for severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (6): 1497–1505. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.01.040.
17. Ando K., Fukuda Y., Tanaka A., Sagara H. Comparative efficacy and safety of Tezepelumab and other biologics in patients with inadequately controlled asthma according to thresholds of type 2 inflammatory biomarkers: a systematic review and network meta-analysis. *Cells*. 2022; 11 (5): 819. DOI: 10.3390/cells11050819.
18. Kim H., Kim M.G., Kim S.R. et al. Comparative efficacy of biologics for patients with inadequately controlled asthma: a network meta-analysis. *World Allergy Organ. J.* 2024; 17 (7): 100934. DOI: 10.1016/j.waojou.2024.100934.
19. Vasilyeva O.S., Kuzmina L.P., Kolyaskina M.M. [Occupational bronchial asthma caused by exposure to polyvinyl chloride: phenotypes of the disease]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; (12): 14–18. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-12-14-18 (in Russian).
20. Lau A., Tarlo S.M. Update on the management of occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2019; 11 (2): 188–200. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.2.188.
21. Vandenplas O., Godet J., Hurdubaea L. et al. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy*. 2019; 74 (2): 261–272. DOI: 10.1111/all.13542.
22. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 393–447. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447 (in Russian).
23. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Reports. 2025. Available at: <https://ginasthma.org/reports/>
24. Bourdin A., Brusselle G., Couillard S. et al. Phenotyping of severe asthma in the era of broad-acting anti-asthma biologics. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (4): 809–823. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.01.023.
25. Milger K., Suhling H., Skowasch D. et al. Response to biologics and clinical remission in the adult German asthma net severe asthma registry cohort. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (9): 2701–2712.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.05.047.
26. Sasano H., Harada N., Harada S. et al. Pretreatment circulating MAIT cells, neutrophils, and periostin predicted the real-world response after 1-year mepolizumab treatment in asthmatics. *Allergol. Int.* 2024; 73 (1): 94–106. DOI: 10.1016/j.alit.2023.06.001.
27. Busse W.W., Chupp G., Corbridge T. et al. Targeting asthma remission as the next therapeutic step toward improving disease control. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024; 12 (4): 894–903. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.01.044.
28. Peredelskaya M.Yu., Nenasheva N.M., Sebekina O.V., Belevskiy A.S. [Asthma clinical remission]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2023; (1): 3–10. DOI: 10.24412/2409-6636-2023-12854 (in Russian).
29. Sposato B., Bianchi F., Ricci A., Scalese M. Clinical asthma remission obtained with biologics in real life: patients' prevalence and characteristics. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (6): 1020. DOI: 10.3390/jpm13061020.
30. Hansen S., Baastrup Søndergaard M., von Bülow A. et al. Clinical response and remission in patients with severe asthma treated with biologic therapies. *Chest*. 2024; 165 (2): 253–266. DOI: 10.1016/j.chest.2023.10.046.
31. Pavord I., Gardiner F., Heaney L.G. et al. Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: analysis of the REDES study. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1150162. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1150162.

Received: November 03, 2024

Accepted for publication: June 27, 2025

#### Информация об авторах / Authors Information

**Шпагина Любовь Анатольевна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: [lashpagina@gmail.com](mailto:lashpagina@gmail.com) (SPIN-код: 5773-6649; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>)

**Lyubov A. Shpagina**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: [lashpagina@gmail.com](mailto:lashpagina@gmail.com) (SPIN-code: 5773-6649; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>)

**Котова Ольга Сергеевна** — д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: [ok526@yandex.ru](mailto:ok526@yandex.ru) (SPIN-код: 2488-0659; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>)

**Olga S. Kotova**, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: [ok526@yandex.ru](mailto:ok526@yandex.ru) (SPIN-code: 2488-0659; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0724-1539>)

**Шпагин Илья Семенович** — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru) (SPIN-код: 2892-6184; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>)

**Ilya S. Shpagin**, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru) (SPIN-code: 2892-6184; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3109-9811>)

**Кузнецова Галина Владимировна** — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>)

**Galina V. Kuznetsova**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>)

**Кармановская Светлана Александровна** — д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (SPIN-код: 2911-7284; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>)

**Svetlana A. Karmanovskaya**, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Internal Medicine and Rehabilitation Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383)2799945, e-mail ok526@yandex.ru (SPIN-code: 2911-7284; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3446-8018>)

**Кондюрина Елена Геннадьевна** — д. м. н., профессор, проректор по последипломному образованию, заведующая кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 222-08-33; e-mail: econdur@yandex.ru (SPIN-код: 8665-9138; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-3107>)

**Elena G. Kondyurina**, Doctor of Medicine, Professor, Vice-Rector for Postgraduate Education, Head of the Department of Pediatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 222-08-33; e-mail: econdur@yandex.ru (SPIN-code: 8665-9138; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-3107>)

**Зеленская Вера Викторовна** — д. м. н., доцент, профессор кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: v.zelenskaya@mail.ru (SPIN-код: 9151-5099; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0344-9412>)

**Vera V. Zelenskaya**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor of the Department of Pediatrics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Physicians, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry

of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: v.zelenskaya@mail.ru (SPIN-code: 9151-5099; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0344-9412>)

**Камнева Наталья Владимировна** — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (SPIN-код: 8868-3043; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-0315>)

**Natalya V. Kamneva**, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (SPIN-code: 8868-3043; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3251-0315>)

**Сергеев Валерий Алексеевич** — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6984-4294>)

**Valerij A. Sergeev**, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6984-4294>)

**Макаров Константин Юрьевич** — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (SPIN-код: 1373-9932; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3574-6382>)

**Konstantin Yu. Makarov**, Doctor of Medicine, Professor of the department of Obstetrics and Gynaecology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru (SPIN-code: 1373-9932; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3574-6382>)

#### Участие авторов

**Шпагина Л.А.** — концепция и дизайн исследования, написание текста, утверждение итогового варианта рукописи

**Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Камнева Н.В., Сергеев В.А., Макаров К.Ю.** — сбор и обработка материала

**Котова О.С., Шпагин И.С.** — написание текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Shpagina L.A.** — concept and design of the study, writing the text, approval of the final version of the manuscript

**Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A., Kondyurina E.G., Zelenskaya V.V., Kamneva N.V., Sergeev V.A., Makarov K.Yu.** — data collection, analysis and interpretation

**Kotova O.S., Shpagin I.S.** — writing the text

All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.