

Достижение клинической ремиссии тяжелой бронхиальной астмы при использовании различных вариантов лечения

Г.Р.Сергеева , А.В.Емельянов, Е.В.Лешенкова, А.А.Знахуренко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Резюме

Существуют разные варианты лечения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА), включающие стандартную и генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ). Частота достижения клинической ремиссии (КР) при их использовании у больных ТБА в реальной практике изучена недостаточно. **Целью** исследования явилась оценка частоты достижения КР у пациентов с ТБА при разных вариантах лечения в ходе длительного наблюдения. **Материалы и методы.** Обследованы взрослые амбулаторные пациенты с ТБА ($n = 138$; 32 % — мужчины; возраст 18–81 год) в течение 5 лет (интервал — 3–6 мес.). Стандартную терапию (ингаляционные глюкокортикостероиды / длительно действующие β_2 -агонисты $\pm$ длительно действующие М-холинолитические препараты $\pm$ монтелукаст $\pm$ системные глюкокортикоиды (сГКС)) получали 86 больных, у 52 пациентов дополнительно применялась ГИБТ (омализумаб ($n = 10$), меполизумаб / бенрализумаб ($n = 22$), дупилумаб ($n = 20$)). Исследование функции легких выполнялось методом спирометрии с оценкой обратимости обструкции на спирографе 2120 (Vitalograph, Великобритания). Оценка чувствительности к ингаляционным аллергенам осуществлялась с помощью кожных проб и / или уровней специфических IgE в сыворотке крови. Содержание эозинофилов в периферической крови (ЭОЗ) определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Уровень оксида азота выдыхаемого воздуха измерялся на хемилюминисцентном газоанализаторе (Logan-4100, Великобритания). Контроль над БА и качество жизни пациентов оценивались посредством русскоязычных версий теста по контролю над БА (Asthma Control Questionnaire — ACQ-5) и респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire — SGRQ). Критериями КР считались следующие: отсутствие обострений и потребности в сГКС в течение последнего года, частичный / полный контроль над симптомами (оценка по ACQ-5 < 1,5 балла), достижение оптимальной / наилучшей функции легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≥ 80 %_{дож.} / прирост $ОФВ_1 \geq 100$ мл). Статистический анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических методов пакета прикладных программ Statistica 10. **Результаты.** В ходе 5-летнего наблюдения КР ТБА достигли примерно 20 % получавших ГИБТ пациентов и 7 % применявших стандартную терапию. Наступление КР было ассоциировано с исходно более сохранной функцией легких, отсутствием зависимости от сГКС, редкими обострениями, хорошим контролем над БА и качеством жизни. Доля достигших КР заболевания была выше после 3-го года терапии ГИБТ. **Заключение.** В течение 5 лет КР у пациентов с ТБА при использовании ГИБТ достигается примерно в 3 раза чаще, чем при назначении стандартной терапии. Это подчеркивает важность своевременного начала и продолжения инициированной ГИБТ при хорошем ответе на лечение.

Ключевые слова: клиническая ремиссия, тяжелая бронхиальная астма, биологическая терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использование полученных медицинских данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 12.02.20).

© Сергеева Г.Р. и соавт., 2025

Для цитирования: Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А. Достижение клинической ремиссии тяжелой бронхиальной астмы при использовании различных вариантов лечения. *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 467–475. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-467-475

Achieving clinical remission by using different treatment options in patients with severe asthma

Galina R. Sergeeva , Alexander V. Emelyanov, Evgeniya V. Leshenkova, Antonina A. Znachurenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov”, Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Severe asthma (SA) is treated by conventional therapy and biologics. The percentage of patients with SA who achieve clinical remission (CR) in a real clinical practice needs further investigation. **The aim** of this study was to assess the rate of CR in SA patients treated with conventional therapy only or conventional therapy + biologics during 5 years in a single secondary care center. **Methods.** We examined 138 adult outpatients (32% male, aged 18 – 81 years) with SA every 3 – 6 months for 5 years. Eighty-six patients were treated by conventional therapy only and 52 patients additionally received biologics [omalizumab ($n = 10$), mepolizumab/benralizumab ($n = 22$), dupilumab ($n = 20$). Lung function was assessed by spirometry with bronchodilator reversibility test using Spirograph 2120 (Vitalograph, Great Britain). Blood eosinophils (EOS) were measured by impedance methods using an automatic haemoanalyser. Atopic status was determined by positive skin prick-test (> 3 mm) and/or serum specific IgE to common inhalant allergens. Exhaled nitric oxide (FeNO) was measured by a chemiluminescence analyzer (Logan-4100; Logan Research, Rochester, UK). Asthma

control and quality of life were assessed by using the Russian versions of ACQ-5 and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Clinical remission was defined as absence of exacerbations and systemic corticosteroid (SCS) use during previous year, controlled/partially controlled symptoms (mean ACQ-5 < 1,5), and optimal/best lung function ($FEV_1 \geq 80\%$ predicted/ FEV_1 increase ≥ 100 ml). These criteria were assessed every year. Statistical analyses were performed using parametric and non-parametric methods with Statistica 0.0 (StatSoft, Inc., USA). **Results.** During this 5-year study, CR was reached in about 20% of SA patients additionally treated with biologics and in about 7% of patients who received conventional therapy only. CR was more frequent in patients with preserved baseline lung function, absence of maintenance SCS use, rare exacerbations, better asthma control and quality of life. The number of SA patients who fulfilled CR criteria was higher after 3 years of biologics treatment. **Conclusion.** During 5 years of follow-up, the rate of CR in patients with SA treated with biologics was approximately three times higher compared to those treated with conventional therapy only. It confirms that biologics treatment needs to be started earlier and continued if effective.

Key words: clinical remission, severe asthma, biologics.

Conflict of interest. There is no conflict of interest.

Funding. The study was performed without any sponsorship.

Ethical review. All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study and for the use of the obtained medical data. The study was approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No.2 dated February 12, 2020).

© Sergeeva G.R. et al., 2025

For citation: Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Leshenkova E.V., Znakhurenko A.A. Achieving clinical remission by using different treatment options in patients with severe asthma. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 467–475 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-467-475

При тяжелом течении бронхиальной астмы (ТБА) применяются высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в комбинации с ≥ 1 контролирующим препаратом, часть пациентов нуждаются в регулярном применении системных ГКС (сГКС) [1]. Несмотря на проводимое лечение, у некоторых пациентов с ТБА развиваются жизнеугрожающие обострения, снижаются функция легких и качество жизни [2].

При использовании ставших доступными в течение последних лет в реальной клинической практике препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) существенно улучшились результаты лечения больных ТБА и появилась возможность достижения клинической ремиссии (КР) заболевания, включающей устранение симптомов и снижение риска обострений заболевания, предотвращение ремоделирования дыхательных путей и нормализацию легочной функции у пациентов с ТБА [3].

В настоящее время активно ведется разработка и уточнение критериев КР. С целью оценки вероятности достижения КР анализируются результаты выполненных клинических исследований (КИ) с ГИБТ и данные реальной практики. Например, при *post-hoc*-анализе КИ бенрализумаба (SIROCCO, CALIMA, ZONDA) были применены следующие характеристики КР:

- отсутствие обострений и использования сГКС;
- средняя оценка теста по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-5) $\leq 0,75$ балла;
- повышение предбронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≥ 100 мл через 6 или 12 мес.

Через 1 год цели лечения достигли 85 (14,5 %) из 586 пациентов, получавших бенрализумаб, и 48 (7,7 %) из 620 пациентов, получавших плацебо [4].

Выявляются и уточняются предикторы достижения КР. Так, по данным регистра больных ТБА в Великобритании при использовании строгих показаний к назначению ГИБТ установлено, что КР достигали 18,3 % больных ТБА [5]. Вероятность ее достижения была выше при исходно повышенном уровне марке-

ров Т2-воспаления и ниже – у женщин, пациентов с ожирением или при плохом контроле над симптомами [5]. Для больных тяжелой эозинофильной БА (данные австралийского регистра), в течение 1 года получавших лечение меполизумабом, были выделены 3 траектории ответа на препарат:

- 1-я – «ответчики с меньшей потребностью в сГКС»;
- 2-я – «ответчики при БА с поздним началом»;
- 3-я – «хуже отвечающие на лечение и имеющие выраженную обструкцию» [6].

Критериев КР хуже достигали пациенты 3-й траектории (5,7 %), 36,5 % – 1-й траектории ($p < 0,001$) и 25,9 % – 2-й ($p < 0,001$). Для пациентов 1-й траектории предиктором достижения КР была меньшая доза сГКС, для 2-й траектории – более высокий $ОФВ_1$ (% долж.), более высокие КЖ согласно шкале качества жизни с БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ) и доза сГКС, а также наличие назального полипоза [6].

Данных о достижении КР в популяции российских пациентов с ТБА, длительно получающих как стандартную терапию, так и ГИБТ в реальной клинической практике, в настоящее время недостаточно.

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты достижения КР у пациентов с ТБА при разных вариантах лечения в ходе 5-летнего наблюдения.

Материалы и методы

В соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации проведено одноцентровое одномоментное проспективное исследование, в которое с января 2018 по январь 2023 г. были включены взрослые пациенты с ТБА ($n = 138$). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие и использование полученных медицинских данных, одобренное локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 12.02.20).

Были получены демографические данные, сведения о курении и ранее выявленных сопутствующих заболеваниях, в т. ч. аллергический ринит (АР), хронический синусит с полипозом или без полипоза, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Анализировались данные об обострениях БА (ухудшение симптомов, при котором потребовались незапланированное обращение за медицинской помощью, госпитализация и / или курс сГКС > 3 дней) за предшествующие 12 мес. Оценивалась проводимая терапия БА, включающая иГКС, длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), антихолинергические препараты длительного действия, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, сГКС. Дозы иГКС рассчитывались в микрограммах в пересчете на беклометазона дипропионат (БДП) [1], сГКС — в пересчете на преднизолон (мг). Приверженными терапии считались пациенты, принявшие в течение последнего года ≥ 80 % назначенных доз иГКС.

Пациенты при включении в исследование были распределены на 2 группы (см. таблицу):

- у пациентов 1-й группы ($n = 86$) применялись высокие дозы иГКС / ДДБА $\pm$ длительно действующие М-холинолитические препараты, монтелукаст, в некоторых случаях — сГКС;
- больные 2-й группы ($n = 52$) получали аналогичную стандартную терапию, в дополнение к ней — иммунобиологические препараты (омализумаб ($n = 10$), меполизумаб ($n = 10$), бенрализумаб ($n = 12$), дупилумаб ($n = 20$)).

Срок наблюдения за больными составлял до 5 лет. В течение этого времени переключение препаратов ГИБТ состоялось у 9 пациентов. Визиты проводились каждые 3–6 мес.

Критерии включения в исследование:

- наличие БА тяжелого течения [1];
- возраст пациента 18 лет и старше;
- длительность БА ≥ 1 года;
- правильное использование ингаляционных препаратов;
- отсутствие противопоказаний к проведению функциональных и лабораторных методов исследования;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- БА легкой и средней тяжести течения;
- любое значимое заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты исследования или способность пациента участвовать в исследовании, в т. ч. потребность в приеме сГКС вследствие других заболеваний, кроме БА;
- беременность, грудное вскармливание или планируемая беременность в период исследования;
- отказ больного от участия в исследовании.

Всем обследованным выполнялись спирометрия с оценкой обратимости обструкции и соотношения ОФВ_1 / форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) после ингаляции 400 мкг салбутамола (спирограф 2120, *Vitalograph*, Великобритания), определение индекса массы тела (ИМТ). Качество жизни пациентов и уровень контроля над БА исследовались

при помощи русскоязычных версий респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ) и теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ-5).

Оценка чувствительности к основным ингаляционным аллергенам (клещи домашней пыли, пыльца деревьев, трав и сорняков, аллергены животных (кошка, собака), грибковые аллергены) осуществлялась с помощью тестов уколом (размер волдыря > 3 мм) и / или уровней специфических IgE в сыворотке крови (> 0,35 kU / л; *Phadia AB*, Швеция). Концентрация общего IgE сыворотки крови изучалась методом иммунофлюоресцентного анализа. Количество эозинофилов периферической крови (ЭОЗ) определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) измерялся согласно рекомендациям Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) / Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS) на хемилюминисцентном газоанализаторе *Logan 4100* (Великобритания) у 103 пациентов. Критериями Т2-воспаления считались ЭОЗ ≥ 150 кл. / мкл, FeNO ≥ 20 ppb, а также наличие гиперчувствительности к ингаляционным аллергенам [1]. Фенотипы ТБА выделялись согласно международным и отечественным рекомендациям [1, 2]. Критериями КР считались следующие:

- отсутствие обострений и потребности в сГКС в течение 1 года;
- частичный / полный контроль над симптомами (ACQ-5 < 1,5 балла);
- достижение оптимальной / наилучшей функции легких ($\text{ОФВ}_1 \geq 80$ %_{долж.} / прирост $\text{ОФВ}_1 \geq 100$ мл) [4, 7].

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Нулевая гипотеза (ошибка 1-го рода) отвергалась при $p < 0,05$. Для расчетов использовался пакет прикладных статистических программ *Statistica 10.0* (*StatSoft Inc.*, США).

Результаты

Характеристика включенных в исследование больных ($n = 138$) представлена в таблице. Показано, что большинство пациентов (68 %) были женского пола, у 65 % выявлена БА аллергического генеза; у 49 % больных в анамнезе отмечено курение. Самым частым (65 %) ингаляционным аллергеном явились клещи домашней пыли. У большинства пациентов отмечен сопутствующий АР (74 %) и хронический риносинусит с полипами или без них (59 %). У 38 (28 %) пациентов диагностирована сопутствующая ХОБЛ.

У пациентов с ТБА исходно был выявлен низкий ОФВ_1 (медиана составила 52 %_{долж.}), у 79 % отмечена фиксированная обструкция дыхательных путей (постбронходилатационное отношение ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7). У 92 (67 %) больных отмечена положительная

Таблица
Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой
Table
Characteristics of patients with severe asthma

Характеристика	Тяжелая БА (n = 138)	Стандартная терапия, 1-я группа (n = 86)	Стандартная терапия и ГИБТ, 2-я группа (n = 52)	P_{1-2}
Мужской пол, %	32	28	38	0,302
Возраст, годы	57 (48–64)	59 (52–65)	51 (43–60)	0,002
ИМТ, кг / м ²	28 (25–32)	28 (25–32)	27 (24–32)	0,334
Возраст дебюта БА, годы	39 (25–51)	42 (28–52)	32 (14–46)	0,014
Возраст, когда БА стала тяжелой	51 (41–59)	55 (47–60)	43 (31–53)	< 0,001
Фенотипы БА, %:				
• атопическая	65	66	63	0,784
• аспириновая	23	23	22	0,988
• гормонозависимая	20	13	31	0,010
• с поздним дебютом (≥ 40 лет)	49	56	37	0,031
• с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг / м ²)	36	40	31	0,288
• фиксированная обструкция дыхательных путей	79	87	77	0,128
• в сочетании с ХОБЛ	28	30	23	0,485
Число обострений БА в течение предшествующего года, n	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (2,0–3,0)	< 0,001
Контроль над БА по ACQ-5, средний балл	2,80 (2,00–3,33)	2,60 (1,83–3,00)	3,00 (2,33–3,80)	0,013
Качество жизни по SGRQ, общий балл	50 (35–63)	49 (35–59)	52 (40–66)	0,150
Стойкая утрата трудоспособности, %	53	57	47	0,366
Курение в настоящем, %	20	24	13	0,223
Курение ранее, %	29	25	34	0,068
ИК, пачко-лет	25 (10–42)	31 (14–45)	22 (9–30)	0,785
Профессиональные вредности, %	30	33	25	0,473
Высшее образование, %	44	41	50	0,376
АР, %	74	72	76	0,722
Атопический дерматит, экзема в детстве, %	17	15	20	0,631
Синусит, %	32	22	48	0,010
Полипоз носа, %	27	26	29	0,751
Предбронходилатационный ОФВ ₁ , % _{доп.}	52 (42–63)	52 (42–63)	51 (41–63)	0,699
ЭОЗ, кл. / мкл	275 (154–430)	223 (119–378)	346 (240–572)	0,001
FeNO, ppb	24 (12–49)	18 (11–36)	32 (13–63)	0,044
IgE _{общ.} , МЕ / мл	190 (80–346)	178 (58–311)	236 (124–476)	0,129
Количество ингаляций КДБА в сутки исходно, n	4 (3–8)	6 (3–8)	4 (2–6)	0,109
иГКС (БДП), суточная доза, мкг	1264 $\pm$ 45	1157 $\pm$ 42	1442 $\pm$ 92	0,024
Приверженность лечению (прием > 80 % доз иГКС), %	80	78	83	0,641
ДДБА, %	91	88	96	0,447
ДДХАП, %	49	48	52	0,679
иГКС / ДДБА / ДДХАП, %	46	43	50	0,424
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов, %	21	14	33	0,008
сГКС, %	20	13	31	0,010
Длительность приема сГКС, годы	6 (3–8)	5 (2–15)	6 (3–8)	0,878
Исходная суточная доза сГКС, мг	14 $\pm$ 2	13 $\pm$ 2	15 $\pm$ 2	0,767

Примечание: БА – бронхиальная астма; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) – тест по контролю над бронхиальной астмой; SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия; ИК – индекс курения; АР – аллергический ринит; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЭОЗ – эозинофилы периферической крови; FeNO – концентрация выдыхаемого оксида азота; Ig – иммуноглобулины; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БДП – беклометазона дипропионат; ДДХАП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; сГКС – системные глюкокортикостероиды; 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 (%); * – дозы ингаляционных глюкокортикостероидов рассчитывались в микрограммах в пересчете на беклометазона дипропионат [1], системных глюкокортикостероидов – в пересчете на преднизолон (мг) и представлены в виде M $\pm$ m.

Note: The quantitative data are presented as median and interquartile range (Q1 – Q3), where Q1 is the 25th percentile and Q3 is the 75th percentile; the qualitative variables are described as absolute and relative frequencies (%); * – doses of inhaled corticosteroids were calculated in micrograms as beclomethasone dipropionate [1], systemic corticosteroids – as prednisolone (mg), and are presented as M $\pm$ m.

проба с бронхолитическим препаратом (прирост ОФВ₁ на 12 % и ≥ 200 мл после ингаляции 400 мкг салбутамола).

Все пациенты исходно получали высокие дозы иГКС (в среднем 1 264 мкг по БДП), 28 (20 %) больных регулярно использовали пероральные сГКС. Подавляющее большинство обследованных (96 %), несмотря на проводимую терапию, переносили в среднем 2 обострения БА в год. У 53 % пациентов была стойкая утрата трудоспособности.

Получавшие ГИБТ больные ТБА были моложе, чем получавшие стандартную терапию (см. таблицу). У них заболевание начиналось и приобретало тяжелое течение раньше, чаще выявлялись гормонозависимая БА и хронический риносинусит, отмечались большее количество обострений, более низкий контроль над симптомами, они получали более высокую дозу иГКС и чаще применяли антилейкотриеновые препараты и сГКС.

Различий по полу, длительности БА, частоте атопии, распространенности курения и вредных условий производства, частоте сочетания с ХОБЛ и доли инвалидизированных пациентов между больными, получавшими только стандартную и дополнительную ГИБТ, не выявлено. В обеих группах определялись сопоставимо низкие показатели легочной функции и значительная доля пациентов с неконтролируемым течением БА (средний ACQ-5 $\geq 1,5$ балла).

На рис. 1 представлены доли больных ТБА, получавших разные варианты лечения, у которых удалось достичь КР (по всем 4 критериям) в течение 5-летнего наблюдения. Следует отметить, что исходно ни один из включенных в исследование пациентов не соответствовал всем критериям.

Среди 138 пациентов с ТБА через 1 год КР отмечена у 12 %, через 2 года — у 13 %, через 3 года — у 14 %, через 4 и 5 лет — у 12 % больных. На рис. 1 отчетливо видно, что доля достигших КР была выше среди получавших дополнительно ГИБТ по сравнению с получавшими только стандартную терапию. Значимые отличия отмечены после 3-го года лечения.

На рис. 2 показана динамика числа пациентов с исходно повышенными маркерами Т2-воспаления (ЭОЗ ≥ 150 кл. / мкл; FeNO ≥ 20 ppb) дыхательных путей.

Исходно среди получавших впоследствии дополнительно ГИБТ пациентов с ТБА доли больных с ЭОЗ ≥ 150 кл. / мкл и FeNO ≥ 20 ppb были значимо выше, чем среди получавших только стандартную терапию. В ходе лечения доли больных с ЭОЗ ≥ 150 кл. / мкл не различались между группами, а часть пациентов с FeNO ≥ 20 ppb была значимо ниже у получавших ГИБТ.

С учетом полученных данных об уровнях биомаркеров Т2-воспаления была предпринята попытка оценить доли больных ТБА, у которых была достигнута полная ремиссия (КР и отсутствие повышенных маркеров) (рис. 3).

В течение 1-го года лечения состояния полной ремиссии (КР и нормализации уровней биомаркеров Т2-воспаления) достигли 1,5 % наблюдаемых пациентов с ТБА, через 2 года — 2 %, через 3, 4 и 5 лет — 7 %. Значимые отличия между 1-й и 2-й группой отмечались после 3-го года лечения.

Обсуждение

В течение последних 3 десятилетий целью лечения БА являлось достижение контроля над заболеванием. Появление опции лечения больных ТБА с помощью биологической терапии и невиданные ранее возможности изменения течения болезни позволили рассматривать новую, более амбициозную цель — достижение ремиссии заболевания [3]. В определенной степени это было сделано по аналогии с другими хроническими воспалительными заболеваниями, в лечении которых также применяются сГКС и ГИБТ. Например, при ревматоидном артрите ремиссия является целью терапии с 2010 г. [8].

В настоящее время КР не признана главной целью в международном руководстве Глобальная инициатива по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* — GINA), в котором отмечается необходимость

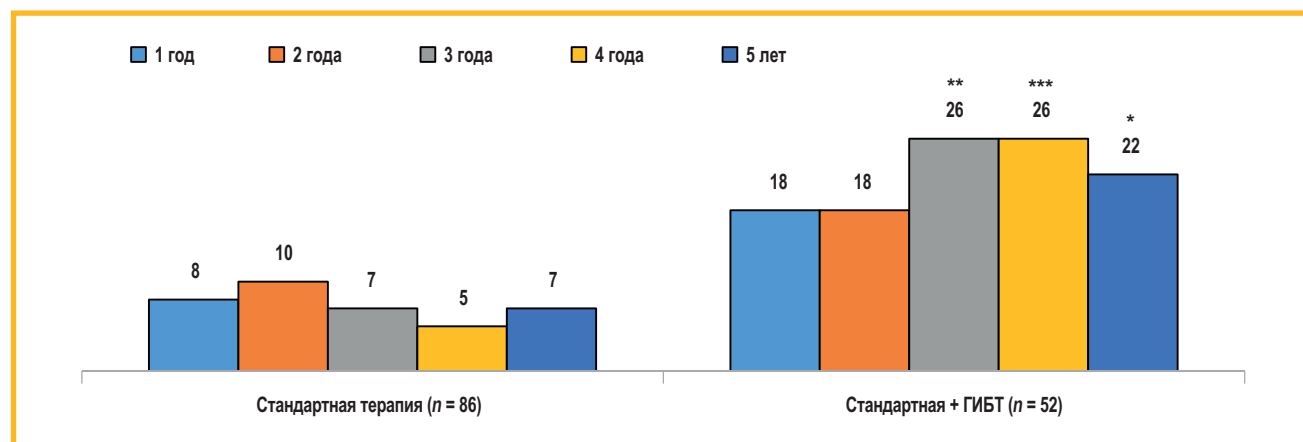


Рис. 1. Доля пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, достигших клинической ремиссии заболевания в ходе 5-летнего наблюдения; % Примечание: ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ для получавших дополнительную генно-инженерную биологическую терапию по сравнению с получавшими только стандартную терапию.

Figure 1. Proportion of patients with severe bronchial asthma who achieved clinical remission during 5-year follow-up; % Note: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ for those who received biologics compared with those who received only standard therapy.

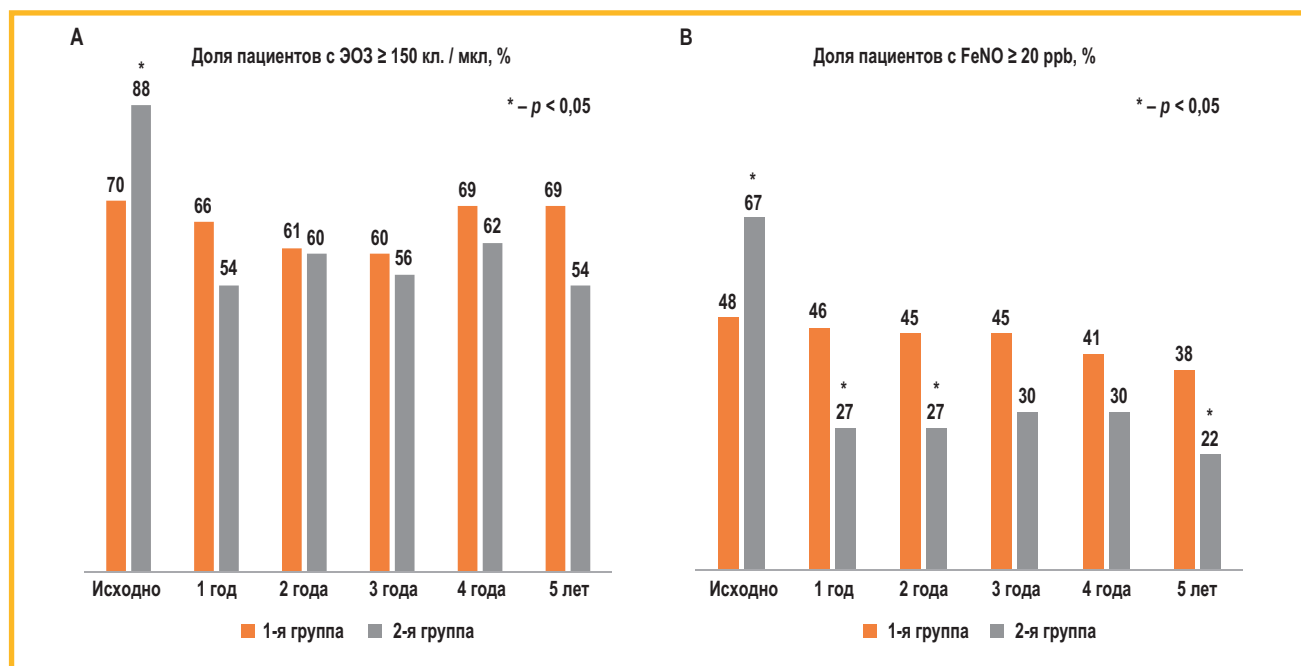


Рис. 2. Динамика числа больных тяжелой бронхиальной астмой с исходно повышенными маркерами Т2-воспаления в течение 5 лет: А — доля пациентов, количество эозинофилов периферической крови у которых составил ≥ 150 кл. / мкл; В — доля пациентов, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у которых составил ≥ 20 ppb; %
Примечание: FeNO — оксид азота в выдыхаемом воздухе; * — значимые различия между 1-й и 2-й группой.

Figure 2. Patients with severe asthma with initially elevated markers of T2 inflammation over 5 years: A, proportion of patients with peripheral blood eosinophil count ≥ 150 cells/ μ l; B, proportion of patients with exhaled nitric oxide levels ≥ 20 ppb; %
Note: *, significant differences between the 1st and 2nd groups.

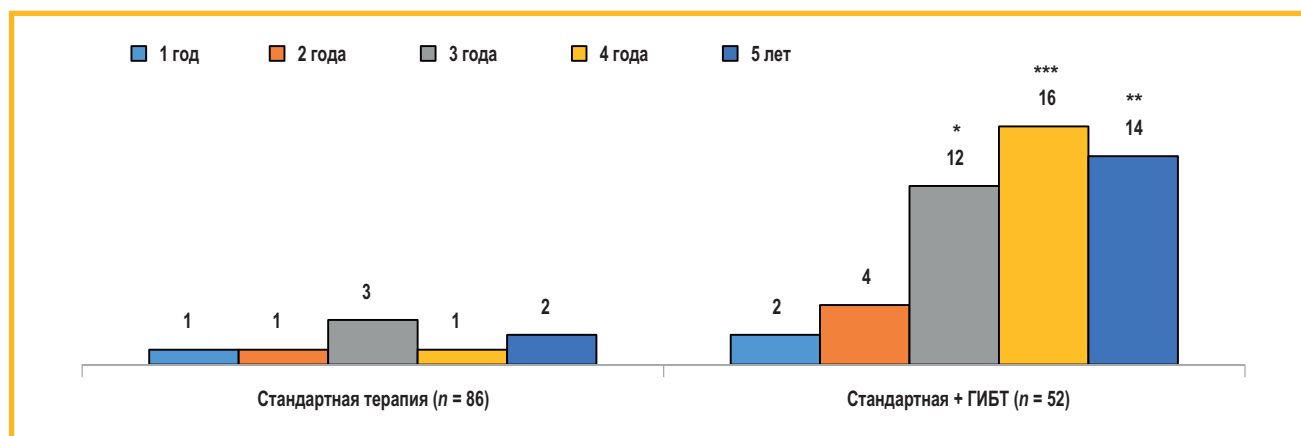


Рис. 3. Доля пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, достигших полной ремиссии заболевания в ходе 5-летнего наблюдения; %
Примечание: ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ для получавших дополнительную генно-инженерную биологическую терапию по сравнению с получавшими только стандартную терапию.

Figure 3. Proportion of patients with severe asthma who achieved complete remission during 5-year follow-up; %

Note: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$ for those who received biologics compared with those who received only standard therapy.

достижения долгосрочного контроля над симптомами и сохранения нормального уровня активности, минимизации риска обострений, персистирующего ограничения воздушного потока и побочных эффектов [1]. Консенсусом экспертов (Дельфийский процесс) КР определена как отсутствие обострений, оптимизация / стабилизация легочной функции, достижение соглашения между пациентом / врачом в отношении ремиссии, отсутствие использования сГКС как минимум в течение 12 мес. [7]. Полной ремиссией БА предлагается считать нормализацию воспалительных маркеров и (при возможности осуществления) отри-

цательный бронхопровокационный тест [7]. Критерии КР в ряде стран включены в национальные руководства по лечению БА, но сами критерии могут несколько отличаться. Единим являются отсутствие обострений и потребности в сГКС в течение предшествующего года; отличаются критерии контроля над симптомами (от полного отсутствия симптомов до отсутствия неконтролируемой БА (ACQ-5 $< 1,5$ балла)) и критерии оптимизация / стабилизация легочной функции (от снижения ОФВ₁ ≤ 100 мл от исходного до прироста ОФВ₁ ≥ 100 мл и до достижения ОФВ₁ ≥ 80 %_{долж.}). Консенсусом экспертов США эти

критерии ужесточены, к ним добавлено отсутствие пропущенных рабочих дней, использование ИГКС в низких / средних дозах и потребность в короткодействующих β_2 -агонистах ≤ 1 раза в месяц [9].

По данным *post-hoc*-анализа ряда клинических исследований препаратов ГИБТ показано, что доля пациентов, достигающих КР, составляет 12–43 %, а различия во многом обусловлены разными применявшимися критериями и выраженной гетерогенностью пациентов. В реальной клинической практике по данным международного регистра пациентов с ТБА из 23 стран ($n = 3\,717$), 20,3 % больных достигли всех 4 критериев КР (отсутствие обострений, потребности в сГКС, частичный / полный контроль над симптомами БА, постбронходилатационный / предбронходилатационный $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%_{\text{долж.}}$) в течение 1 года после инициации ГИБТ [10]. Отношение шансов достижения КР снижалось на 15 % каждые 10 лет течения БА и повышалось при меньших числе обострений в течение 1 года и дозе сГКС, лучшим контроле симптомов и более сохранной функции легких до начала ГИБТ [10]. Таким образом, если ставить целью лечения достижение КР, то не следует откладывать использование ГИБТ у больных ТБА.

В исследовании реальной практики REDES при *post-hoc*-анализе данных пациентов ($n = 318$), выполненном для выявления доли пациентов с тяжелой эозинофильной БА, достигающих КР через 1 год лечения мепозиумабом, продемонстрировано, что цели достигают 30 % больных [11]. В качестве критериев КР в этой работе применены отсутствие потребности в сГКС; отсутствие обострений; оценка с помощью теста по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Test* – АСТ) ≥ 20 баллов; постбронходилатационный $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%_{\text{долж.}}$. У достигших КР пациентов исходно был выше уровень ЭОЗ, оценки по АСТ и функции легких, меньше зависимость от сГКС и несколько меньше – количество перенесенных обострений в течение предшествующего года. Сделано заключение о том, что КР в клинической практике является реально достижимой целью при лечении больных тяжелой эозинофильной БА [11].

Особенностью представленной работы является длительный (5 лет) срок наблюдения за пациентами с ежегодной оценкой достижения КР, а также оценка достижимости критериев ремиссии у пациентов, получавших только стандартную терапию ТБА, включающую ИГКС / ДДБА $\pm$ длительно действующие М-холинолитические препараты и антагонисты лейкотриеновых рецепторов, а в ряде случаев – сГКС. В данной работе часть примененных критериев КР совпадала с использованными в приведенных исследованиях [10, 11]; критерий, касающийся функции легких, был дополнен приростом $\text{ОФВ}_1 \geq 100$ мл по сравнению с исходным [7], поскольку у ряда пациентов с ТБА отмечено длительное течение болезни и, вероятно, состоявшееся ремоделирование дыхательных путей, при котором нормализация функции легких представляется маловероятной.

Характеристика включенных в исследование пациентов (68 % – женщины; медиана возраста – 57 лет;

ИМТ – 28 кг / м²; длительность БА – 19 лет) во многом была сопоставима с данными, представленными в международном регистре (62 % – женщины; медиана возраста – 54 года; ИМТ – 28 кг / м²; длительность БА – 19 лет) [10]; среди больных, принимавших участие в представленном исследовании, несколько реже выявлялась атопия и чаще – анамнез курения. Полученные результаты совпали с данными международного регистра – примерно 1 из 5 пациентов с ТБА, получающих разные препараты ГИБТ (омализумаб, мепозиумаб, бенрализумаб, дупилумаб), достигал КР через 1 год наблюдения.

Обращает на себя внимание, что у 7–8 % применявших только стандартную терапию пациентов с ТБА наблюдалась КР, что можно объяснить оптимизацией терапии, регулярным наблюдением и улучшением комплаенса пациентов при включении в исследование. Сходные данные (7,7 %) для получавших плацебо бенрализумаба пациентов были опубликованы ранее в *post-hoc*-анализе КИ [4]. У обследованных в представленной работе значимые различия по достижению КР между группами пациентов с разными вариантами лечения отмечены через 3 года наблюдения, что подчеркивает важность продолжения иницированной ГИБТ > 1 года при хорошем ответе пациента.

Интересными представляются полученные данные о динамике долей повышенных биомаркеров Т2-воспаления: отмечены значительно более высокие доли пациентов с $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл. / мкл исходно у применявших ГИБТ впоследствии и отсутствие различий в дальнейшем между группами с разными вариантами лечения, а доли больных с $\text{FeNO} \geq 20$ ppb на фоне ГИБТ – стабильно более низкие, чем у применявших только стандартную терапию. Это подтверждает значимость оценки FeNO у пациентов с ТБА в дополнение к рутинно используемому маркеру – абсолютному количеству ЭОЗ. Показано, что более высокий уровень FeNO был ассоциирован с КР у использовавших ГИБТ пациентов с ТБА через 2 ($r = 0,41$), 3 ($r = 0,33$), 4 ($r = 0,43$) года и 5 ($r = 0,33$) лет лечения; для уровней ЭОЗ значимых корреляций не получено. Согласно данным международного регистра больных ТБА, более высокие исходные уровни ЭОЗ, FeNO и их комбинация были связаны с улучшением функции легких в ходе ГИБТ [12].

Для достижения КР имели значение некоторые исходные характеристики пациентов. Так, число обострений ТБА в течение предшествующего года отрицательно коррелировало с достижением КР через 1 год при использовании ГИБТ ($r = -0,67$), что согласуется с данными международного регистра [10]. Иная картина ранее была получена при анализе КИ по применению препаратов ГИБТ: наибольший эффект препаратов (снижение числа обострений БА) отмечался у больных с исходно большим числом обострений – «чем хуже, тем лучше» [13, 14].

С достижением КР были отрицательно связаны (корреляции Спирмена; $p < 0,05$) использование сГКС ($r = -0,30$), неконтролируемые симптомы БА ($\text{ACQ-5} \geq 1,5$ балла) ($r = -0,67$) и более низкое качество жизни согласно общей оценке по SGRQ ($r = -0,41$), а также

величина индекса курения у куривших пациентов ($r = -0,46$). Положительная корреляция с достижением КР для всех больных ТБА отмечена с более высоким образовательным уровнем ($r = 0,18$) и исходно более высоким соотношением ОФВ₁ / ФЖЕЛ ($r = 0,17$). Сходным образом, в международном регистре ТБА у пациентов при исходно меньшем числе нарушений отмечены более высокие шансы достижения КР через 1 год лечения препаратами ГИБТ: на каждые 5 % увеличения ОФВ₁ шансы повышались на 29 % и снижались на 41 % с возрастанием суточной дозы сГКС на 5 мг [10]. При *post-hoc*-анализе исследования реальной практики REDES показано, что при лечении меполизумабом более вероятно достигали КР больные БА при исходно лучшем контроле над БА по АСТ, меньшей суточной дозе сГКС и более высоких значениях ОФВ₁ [11].

Заключение

Таким образом, в ходе 5-летнего наблюдения в реальной клинической практике КР достигали примерно 20 % пациентов с ТБА, получавших препараты ГИБТ, и около 7 % — у которых применялась только стандартная терапия. Доля достигших и клинической, и полной ремиссии заболевания была значимо выше после 3 лет терапии, что подчеркивает важность продолжения инициированной ГИБТ при достижении хорошего ответа.

Литература

- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2024. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/> [Accessed: February 23, 2025].
- 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.
- Nannini L.J. Treat to target approach for asthma. *J. Asthma*. 2020; 57 (6): 687–690. DOI: 10.1080/02770903.2019.1591443.
- Menzies-Gow A., Hoyte F.L., Price D.B. et al. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab. *Adv. Ther.* 2022; 39 (5): 2065–2084. DOI: 10.1007/s12325-022-02098-1.
- McDowell P.J., McDowell R., Busby J. et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (6): 2300819. DOI: 10.1183/13993003.00819-2023.
- Hamada Y., Thomas D., Harvey E.S. et al. Distinct trajectories of treatment response to mepolizumab toward remission in patients with severe eosinophilic asthma. *Eur. Respir. J.* 2025; 65 (1): 2400782. DOI: 10.1183/13993003.00782-2024.
- Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W. et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (3): 757–765. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.006.
- Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (1): 3–15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
- Blaiss M., Oppenheimer J., Corbett M. et al. Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (6): 782–785. DOI: 10.1016/j.anai.2023.08.609.
- Perez-de-Llano L., Scelo G., Tran T.N. et al. Exploring definitions and predictors of severe asthma clinical remission after biologic treatment in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 210 (7): 869–880. DOI: 10.1164/rccm.202311-2192OC.
- 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.
- Porsbjerg C.M., Townend J., Bergeron C. et al. Association between pre-biologic T2-biomarker combinations and response to biologics in patients with severe asthma. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1361891. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1361891.
- Casale T.B., Chipps B.E., Rosén K. et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018; 73 (2): 490–497. DOI: 10.1111/all.13302.
- Bleecker E.R., Wechsler M.E., FitzGerald J.M. et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (4): 1800936. DOI: 10.1183/13993003.00936-2018.

Поступила: 11.03.25
Принята к печати: 24.05.25

References

- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2024. Available at: <https://ginasthma.org/2024-report/> [Accessed: February 23, 2025].
- 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).
- Nannini L.J. Treat to target approach for asthma. *J. Asthma*. 2020; 57 (6): 687–690. DOI: 10.1080/02770903.2019.1591443.
- Menzies-Gow A., Hoyte F.L., Price D.B. et al. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab. *Adv. Ther.* 2022; 39 (5): 2065–2084. DOI: 10.1007/s12325-022-02098-1.
- McDowell P.J., McDowell R., Busby J. et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (6): 2300819. DOI: 10.1183/13993003.00819-2023.
- Hamada Y., Thomas D., Harvey E.S. et al. Distinct trajectories of treatment response to mepolizumab toward remission in patients with severe eosinophilic asthma. *Eur. Respir. J.* 2025; 65 (1): 2400782. DOI: 10.1183/13993003.00782-2024.
- Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W. et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (3): 757–765. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.006.
- Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (1): 3–15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
- Blaiss M., Oppenheimer J., Corbett M. et al. Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023; 131 (6): 782–785. DOI: 10.1016/j.anai.2023.08.609.
- Perez-de-Llano L., Scelo G., Tran T.N. et al. Exploring definitions and predictors of severe asthma clinical remission after biologic treatment in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 210 (7): 869–880. DOI: 10.1164/rccm.202311-2192OC.
- 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.
- Porsbjerg C.M., Townend J., Bergeron C. et al. Association between pre-biologic T2-biomarker combinations and response to biologics in patients with severe asthma. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1361891. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1361891.
- Casale T.B., Chipps B.E., Rosén K. et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018; 73 (2): 490–497. DOI: 10.1111/all.13302.
- Bleecker E.R., Wechsler M.E., FitzGerald J.M. et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (4): 1800936. DOI: 10.1183/13993003.00936-2018.

Received: March 11, 2025
Accepted for publication: May 24, 2025

Информация об авторах / Authors Information

Сергеева Галина Раисовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: sergeevagr@mail.ru (SPIN-код: 2474-2933; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>)

Galina R. Sergeeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: sergeevagr@mail.ru (SPIN-code: 2474-2933; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>)

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (SPIN-код: 8036-2985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Alexander V. Emelyanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 970-71-88; email: emelav@inbox.ru (SPIN-code: 8036-2985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Лешенкова Евгения Владиславовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: leshenkova@mail.ru (SPIN-код: 1078-6570; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>)

Eugenia V. Leshenkova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: leshenkova@mail.ru (SPIN-code: 1078-6570; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>)

Знахуренко Антонина Александровна — ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: znakhurenko@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3218-3397>)

Antonina A. Znakhurenko, Assistant Professor, Department of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: znakhurenko@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3218-3397>)

Участие авторов

Сергеева Г.Р. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста

Емельянов А.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста

Лешенкова Е.В. — сбор и обработка материала

Знахуренко А.А. — сбор материала

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

Sergeeva G.R. — concept and design of the study, collection and processing of the material, statistical processing, writing the text

Emelyanov A.V. — concept and design of the study, collection and processing of the material, editing the text

Leshenkova E.V. — collection and processing of the material

Znakhurenko A.A. — collection of the material

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.