

На правах рукописи



Сергеева Галина Раисовна

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

3.1.29. Пульмонология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Емельянов Александр Викторович

Официальные оппоненты:

Ненашева Наталья Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра аллергологии и иммунологии, заведующий кафедрой

Айсанов Заурбек Рамазанович — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пульмонологии, профессор кафедры

Курбачева Оксана Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, отделение бронхиальной астмы, заведующий отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» июня 2025 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Мартirosян Нарине Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое гетерогенное заболевание, встречающееся в любом возрасте и в любой этнической группе. Частота его составляет от 1 до 21% населения в разных странах мира; в целом, астмой болеют около 360 млн человек. В большинстве случаев БА характеризуется обратимыми нарушениями бронхиальной проходимости и хорошим ответом на проводимую терапию (GINA, 2022). У 5-10% пациентов астма исходно или с течением времени приобретает тяжелое течение, которое требует использования высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с длительнодействующими β_2 -адреномиметиками (ДДБА) и холинолитиками (ДДХЛ), у части больных возникает потребность в регулярном применении системных ГКС (СГКС) (GINA, 2022). Тем не менее, у значительной доли этих пациентов, несмотря на проводимое лечение, продолжают развиваться тяжелые обострения, происходит ускоренное снижение функции легких, существенно страдает качество жизни (КЖ) и возрастает риск смерти (Chung K.F., 2014; Holguin F., 2020). Эти больные представляют собой существенное бремя для здравоохранения ввиду незапланированных визитов к врачам первичного звена, частых обращений за неотложной помощью, экстренных госпитализаций, пропусков работы и учебы и их потребности в большом количестве разнообразных лекарственных препаратов (Kurczyk M., 2012). Пациенты с ТБА в 15 раз чаще обращаются за неотложной помощью и в 20 раз чаще госпитализируются, чем больные с астмой легкой или средней степени тяжести (Gaga M., 2005). Стоимость лечения больных ТБА составляет не менее 50% общих затрат на терапию астмы. В структуре затрат на БА прямые расходы, означающие стоимость фармакологического лечения, занимают 37,5%, а оставшиеся 62,5% - это не прямые расходы, включающие пропущенные рабочие дни и дни с ограничением активности, при этом стоимость коренным образом увеличивается при отсутствии контроля симптомов болезни (Accordini S., 2013).

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

Степень разработанности темы исследования

Изучением ТБА и подходов к ведению таких больных занимается большое количество исследователей во многих странах мира (международные программы TENOR, SARP, U-BIOPRED и др.), однако результаты исследований могут значительно различаться в зависимости от дизайна, диагностических критериев и региональных особенностей. Данных о фенотипах, эндотипах и течении ТБА среди российских пациентов сравнительно немного. В национальном многоцентровом исследовании ТБА «НАБАТ», выполненном в 2004 году в 7 городах России, было получено, что исходно ни у одного из включенных 515 пациентов астма не был достигнут контроль БА и только четверть больных применяли комбинированную терапию ИГКС и ДДБА (Чучалин А.Г., 2004). На фоне лечения этими препаратами до 20% пациентов не смогли достичь контроля. Следует отметить ограничения данной работы: не были включены больные старше 60 лет, с фенотипом фиксированной бронхиальной обструкции и сопутствующими заболеваниями, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). Трактовку результатов несколько затрудняет отсутствие указаний на выявленные фенотипы астмы, возраста манифестации симптомов и статуса курения. Согласно данным российского многоцентрового ретроспективного открытого исследования НИКА (2011 год), при опросе больных БА и врачей в условиях амбулаторного звена было установлено, что неконтролируемое течение болезни отмечалось у 65% пациентов с ТБА (Архипов В.В., 2011). Среди принимавших участие в одномоментном кросс-секционном наблюдательном исследовании больных, проведенном в 2018 году в 124 центрах оказания первичной медицинской помощи 22 городов Российской Федерации, отсутствие контроля астмы, несмотря на терапию ИГКС/ДДБА, продемонстрировали 50,5% пациентов на 4 ступени терапии по GINA и 81,5% больных на 5 ступени (Архипов В.В., 2021). В 2015 году в Санкт-Петербурге контроль отсутствовал у 82% больных тяжелой астмой, направляемых на консультацию к врачу-пульмонологу. Согласно данным общероссийского регистра пациентов с ТБА (n=4376), неконтролируемое течение болезни отмечено у 83,3% пациентов и у 53% больных отмечалось одно и более обострений БА за год. Среди пациентов с ТБА 69% имели аллергический фенотип и 8% являлись гормонозависимыми; только 10,6% всех пациентов получали биологическую терапию (Белевский А.С., 2022). Следует отметить, что в данной работе были отражены не все фенотипы ТБА, данные об уровне FeNO имелись менее чем у 2% больных. У части пациентов количество ЭОЗ крови и функция легких оценивались уже на фоне проводимой биологической терапии; выявлена достаточно низкая частота активного курения (около 9%) и сопутствующей ХОБЛ (примерно 8,5%), а также аллергического ринита (АР) (23%). Соответственно, сохраняется необходимость в детальной характеристике разных фенотипов ТБА, включая и профиль биомаркеров на фоне стандартной терапии, терапии с применением СГКС и генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) в России.

С появлением биологической терапии возможность помощи пациентам существенно расширилась, накапливается опыт, полученный не только в рандомизированных клинических исследованиях (КИ), но также и в повседневной врачебной практике. По-прежнему остается много нерешенных проблем, касающихся подбора препаратов, сроков оценки эффективности лечения и его оптимальной длительности, возможности переключения с одного препарата на другой, лечения комбинацией препаратов и других. Не вполне ясным остается вопрос о болезнью-модифицирующем влиянии современной терапии, о стабильности фенотипов тяжелой астмы в ходе длительного лечения и наблюдения, об эффективности лечения при сочетании с другими Т2-заболеваниями. Эти вопросы представляются недостаточно проработанными, особенно с учетом региональных особенностей повседневной медицинской практики. Действующие национальные клинические рекомендации по БА не предусматривают динамического наблюдения и контроля уровня биомаркеров у пациентов с тяжелой астмой, прекратившими в силу разных причин использование биологической терапии (Клинические рекомендации «Бронхиальная астма», 2021). В последние годы появляются работы, свидетельствующие о постепенном повышении уровня маркеров, ухудшении контроля и возобновлении тяжелых обострений после отмены ГИБТ у части пациентов (Vennera, M.D.C., 2018).

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

Цель и задачи исследования

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

Задачи исследования:

1. Оценить частоту и особенности различных фенотипов ТБА по сравнению с БА легкого и средней тяжести течения.
2. Изучить стабильность фенотипов ТБА в процессе длительного наблюдения.
3. Оценить частоту эндотипов ТБА на основании исследования маркеров Т2-воспаления дыхательных путей (эозинофилы периферической крови, оксид азота выдыхаемого воздуха, наличие сенсibilизации к ингаляционным аллергенам).
4. Изучить уровень различных маркеров Т2-воспаления дыхательных путей при различных фенотипах и их динамику в процессе лечения пациентов с ТБА ингаляционными

глюкокортикоидами/ длительно действующими β 2-адреномиметиками/ холинолитиками и иммунобиологическими препаратами, а также после отмены последних.

5. Оценить влияние биологической терапии (анти-IgE, анти-ИЛ-5/ИЛ5R, анти-ИЛ-4/-13) на клинико-функциональное состояние больных ТБА в ходе длительного проспективного наблюдения.

6. Выявить предикторы ответа на иммунобиологические препараты у пациентов с ТБА.

7. Оценить особенности течения ТБА в период пандемии COVID-19 при назначении различной терапии.

Научная новизна

Впервые определена частота разных фенотипов ТБА и их стабильность по данным долгосрочного наблюдения. Показаны особенности астмы с фиксированной бронхиальной обструкцией, выявлены его отличия от сочетания БА и ХОБЛ, а также факторы риска развития этого фенотипа. Впервые показано, что у большинства пациентов с ТБА встречается Т2-эндотип болезни. Дана комплексная характеристика маркеров Т2-воспаления при различной тяжести течения и фенотипах БА. Впервые в 5-летнем исследовании показана стабильность и вариабельность маркеров Т2-воспаления, а также их изменения при проведении стандартной и иммунобиологической терапии. Впервые установлено, что повышение уровня маркеров Т2-воспаления после отмены биологических препаратов предшествует ухудшению течения тяжелой астмы. Впервые определены предикторы ответа на биологическую терапию пациентов с ТБА и показана возможность оценки ее эффективности через 3 месяца в условиях повседневной клинической практики. Впервые показано, что назначение иммунобиологических препаратов не повышает риск развития новой коронавирусной инфекции и снижает тяжесть ее течения у пациентов с ТБА.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

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

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

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

Выявлено, что доля достигающих новых целей лечения БА (клинической или полной ремиссии астмы) пациентов была выше среди получавших дополнительную биологическую терапию относительно применявших только стандартную терапию. Более выраженные отличия отмечались после третьего года лечения.

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

Установлено, что наиболее важным предиктором эффективности биологической терапии является частота обострений тяжелой БА в течение предшествующего года. Повышают точность прогнозирования успеха долгосрочной терапии положительная динамика функции легких, биомаркеров T2-воспаления и снижение суточной потребности в короткодействующих β_2 -агонистах через 3 месяца после начала лечения.

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

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

Методология и методы исследования

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

Исследование функции легких выполняли методом спирометрии с оценкой обратимости обструкции (спирограф 2120 Vitalograph). Оценка чувствительности к основным ингаляционным аллергенам осуществлялась с помощью кожных проб и/или уровней специфических IgE в сыворотке крови. Содержание эозинофилов в периферической крови определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) измерялся на хемилюминисцентном газоанализаторе (Logan 4100, Великобритания). Уровень общего IgE сыворотки крови определялся методом иммунофлюоресцентного анализа. Контроль астмы и качество жизни пациентов оценивались при помощи русскоязычных версий теста ACQ-5 и респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия. Все больные тяжелой астмой получали стандартную терапию (ИГКС/ДДБА±ДДХЛ± монтелукаст±СГКС); у части пациентов применялось дополнительное лечение иммунобиологическими препаратами (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб и дупилумаб). Оценка основных клинических исходов (частоты обострений, контроля астмы и качества жизни пациентов, потребности в СГКС и препаратах «неотложной помощи», нежелательных явлений), данных вопросников, результатов спирометрии и показателей маркеров Т2-воспаления проводилась ретроспективно и в динамике на протяжении 5 лет проспективного наблюдения. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов посредством статистической программы SAS, версия 9.4.

Этапы исследования:

1. Когортное проспективное (диагностическое) исследование: наблюдение в течение 5 лет когорты из 129 респондентов в возрасте от 18 до 81 года с различными фенотипами тяжелой

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

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

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

Методы исследования:

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

2. Для изучения стабильности фенотипов ТБА у больных в проспективном исследовании оценивались клинически значимые исходы (частота обострений, уровень контроля симптомов астмы и качество жизни), объем и виды проводимой терапии; определялись показатели функции легких, в том числе значение постбронходилатационного отношения ОФВ1/ФЖЕЛ, а также маркеры Т2-воспаления. Стабильность фенотипа тяжелой астмы с ФО дыхательных путей (ДП) также изучалась ретроспективно при анализе амбулаторных карт и спирометрических данных; были определены предикторы ее формирования.

3. Изучение маркеров Т2-воспаления при ТБА проводилось путем поперечного исследования в сравнении с нетяжелой астмой и ХОБЛ, а также сопоставления профилей маркеров при разных фенотипах тяжелой астмы. В ретроспективном 5-летнем исследовании была оценена стабильность и вариабельность уровней маркеров Т2-воспаления, в проспективном 5-летнем исследовании – изучена их динамика при использовании разных методов лечения ТБА.

4. Эффективность и безопасность использования иммунобиологических препаратов (омализумаба, меполизумаба, бенрализумаба, дупилумаба), - у больных ТБА изучена в проспективном 5-летнем исследовании в условиях повседневной клинической практики на

основании достигнутой клинически значимой разницы (КЗР) по основным исходам (частота тяжелых обострений, контроль симптомов и качество жизни больных, показатели функции легких и частота нежелательных явлений).

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

5. У подавляющего числа (94%) пациентов с тяжелой бронхиальной астмой выявляется Т2-эндотип заболевания, что обосновывает использование у них биологической терапии.

6. Иммунобиологическая терапия у больных тяжелой бронхиальной астмой приводит к улучшению ее контроля, снижению частоты обострений, потребности в постоянном приеме системных глюкокортикоидов, улучшению функции дыхания и качества жизни пациентов, что сопровождается быстрым и стойким снижением уровней маркеров Т2-воспаления.

7. После отмены иммунобиологических препаратов наблюдается повышение уровня Т2-маркеров (эозинофилы периферической крови, FeNO), что предшествует ухудшению течения заболевания.

8. Значимыми предикторами ответа на биологическую терапию у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой являются число обострений заболевания в течение предшествующего года, исходно более высокий уровень эозинофилов периферической крови, а также достигнутое улучшение функции легких и снижение потребности в короткодействующих β 2-агонистах через

3 месяца лечения; предиктором сниженного ответа является наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких.

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

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Степень достоверности и апробация результатов

Дизайн исследования включал поперечное одномоментное исследование, а также ретроспективное и проспективное исследование. Исследование являлось одноцентровым и проводилось на базе кафедры пульмонологии СЗГМУ им. И.И.Мечникова. В ходе выполнения научной работы были применены современные методы получения, описания и анализа полученных данных. Степень достоверности результатов обеспечена системным подходом с использованием актуальных диагностических и статистических методов, репрезентативностью материала, включающего данные изучения результатов (поперечного одномоментного) этапа исследования, в котором участвовало 1130 пациентов из Санкт-Петербурга и Ленинградской области; ретроспективного и проспективного когортного этапа исследования, в котором участвовали 195 и 129 больных, соответственно, с подтвержденным на предыдущем этапе диагнозом ТБА; а также результатов сравнительного (случай-контроль) исследования для определения клинико-функциональных характеристик, исследования показателей воспаления и клинически значимых исходов у больных с различными фенотипами ТБА, нетяжелой астмой и ХОБЛ, выявленных на поперечном одномоментном этапе исследования.

Основные положения и результаты, изложенные в диссертации, представлялись и обсуждались на следующих научных мероприятиях: ежегодных конгрессах Европейского Респираторного Общества (Амстердам, 2011 г., Вена, 2012 г., Милан, 2013 г., Мюнхен, 2014 г., Амстердам, 2015 г., Лондон, 2016 г., Милан, 2017 г., Париж, 2018 г., Мадрид, 2019 г., Вена, 2020 г., 2021 г.); ежегодных конгрессах Европейской Академии Аллергологов и Клинических иммунологов (Стамбул, 2011 г., Женева, 2012 г., Копенгаген, 2014 г., Вена, 2016 г., Хельсинки, 2017 г., Мюнхен, 2018 г., Лиссабон, 2019 г., Лондон, 2020 г., Краков, 2021 г., Прага, 2022 г., Гамбург, 2023 г.); Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2015, 2022-2023 гг.); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021-2024 гг.); Всероссийском междисциплинарном конгрессе «Молчановские чтения» (Санкт-Петербург, 2020-2024 гг.).

Разработанные на основании результатов исследования практические рекомендации применяются при осуществлении лечебного процесса сотрудниками кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, используются в практической лечебно-диагностической работе в СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №94», пульмонологических отделениях СПб ГБУЗ «Введенская больница». Результаты диссертации внедрены в учебный процесс кафедры пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Полученные данные использованы для создания электронных образовательных ресурсов для программ дополнительного повышения квалификации для врачей пульмонологов, аллергологов-иммунологов, врачей общей практики и врачей терапевтов, педиатров и врачей других специальностей, реализуемых ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Диссертационная работа апробирована на заседании научной проблемной комиссии №2 «Внутренние болезни, другие терапевтические заболевания, восстановительная медицина» ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол совещания №9 от 27 декабря 2023 г.) и совместном заседании кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии и кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол совещания №12 от 02 декабря 2024 г.).

Личный вклад автора

Автор лично участвовала в определении научной гипотезы, разработке дизайна и протокола исследования. Самостоятельно проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Диссертант принимала участие в организации и

проведении всех основных этапов исследования (одномоментное поперечное, когортное исследование и исследование случай-контроль). Автор проводила сбор первичного материала и формирование выборки пациентов по теме исследования, лично осуществляла формирование базы данных и контроль ее качества; проведение спирометрии с бронхолитическим тестом, определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и организацию лабораторного этапа исследования; курацию пациентов с ТБА; осуществление статистической обработки результатов исследования, анализ данных, подготовку материалов к выступлениям и научным публикациям. Текст диссертации и автореферата написаны лично автором.

Публикации по теме диссертации

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

Структура и объем диссертации

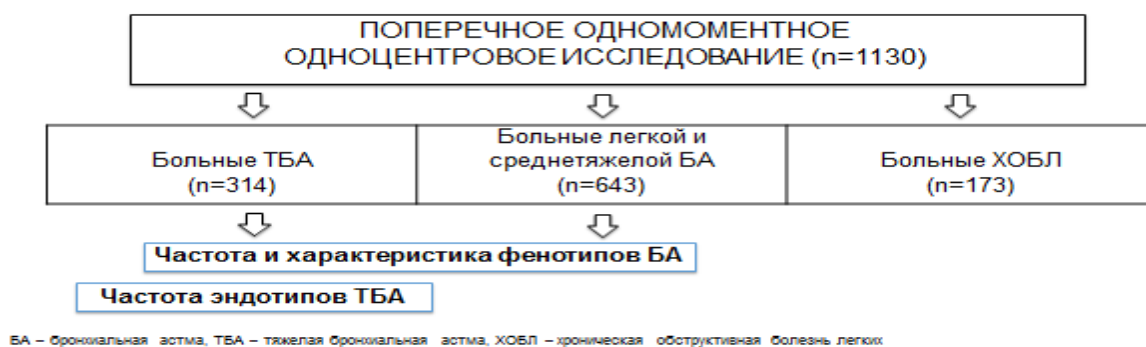
Диссертация изложена на 371 странице машинописного текста, иллюстрирована 39 рисунками и 36 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов; результаты исследования представлены в пяти главах. Далее следуют обсуждение результатов, заключение, 9 выводов, представлены и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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

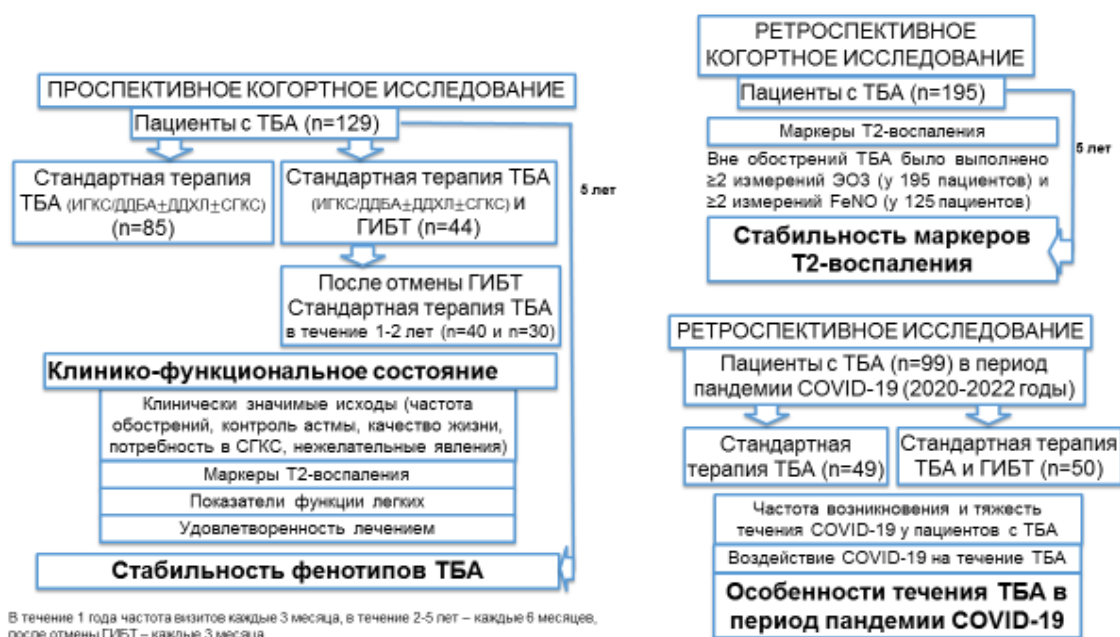
Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач в исследование были включены 957 пациентов с БА (БАЛТ и БАСТ n=643, ТБА n=314) и 173 пациента с ХОБЛ, консультированные сотрудниками кафедры пульмонологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова в 2014-2022 гг. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол №2 от 12.02.2020). Все пациенты самостоятельно подписали добровольное информированное согласие (ИС) на участие в исследовании. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

1 этап



2 этап



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

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; наличие диагноза БА или ХОБЛ ≥ 1 года; их стабильное течение; отсутствие противопоказаний для выполнения функциональных и лабораторных методов исследования; способность самостоятельно подписать информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: любое имеющееся заболевание, которое могло повлиять на результаты или возможность пациента принимать участие в исследовании; использование СГКС по поводу БА (за ≤ 30 дней до первого визита) и других заболеваний; беременность, грудное вскармливание. Клиническая характеристика обследованных пациентов с ТБА в сравнении с нетяжелой БА и ХОБЛ представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика обследованных пациентов с БА и ХОБЛ (n=1130)

признак	БАЛТ и БАСТ (1)	ТБА (2)	ТБА без ХОБЛ (3)	ТБА с ХОБЛ (4)	ХОБЛ (5)	p
п (мужчины, %)	643 (40)	314 (34)	230 (26)	84 (55)	173 (80)	$p_{1-2}=0,074$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-5}<0,001$, $p_{3-4}=0,163$, $p_{4-5}<0,001$
Возраст, годы	45,7±0,6	55,1±0,7	53,8±0,9	58,8±1,0	62,7±0,7	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-5}<0,001$, $p_{3-4}=0,078$, $p_{4-5}=0,244$
Индекс массы тела, кг/м ²	27±0,2	28±0,4	28±0,4	27±0,7	25±0,4	$p_{1-2}=0,025$, $p_{1-3}=0,043$, $p_{2-5}<0,001$, $p_{3-4}=0,804$, $p_{4-5}=0,076$
Длительность БА, годы	11±0,5	17±0,8	19±0,8	13±1,5	-	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{3-4}=0,002$
Обострения в предш. году, п	1,3±0,1	2,0±0,1	2,0±0,1	2,0±0,1	1,7±0,1	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-5}=0,023$, $p_{3-4}=0,964$, $p_{4-5}=0,042$
Атопия, % пациентов	86	65	70	50	5	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-5}<0,001$, $p_{3-4}=0,001$, $p_{4-5}<0,001$
Постоянный прием СГКС, %	0	15	17	11	3	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-5}<0,001$, $p_{3-4}=0,192$, $p_{4-5}=0,010$
Анамнез курения, %	36	50	33	98	99	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}=0,414$, $p_{2-5}<0,001$, $p_{3-4}<0,001$, $p_{4-5}<0,001$
ОФВ ₁ , % должного *	85±0,8	54±1,1	56±1,3	47±1,7	46±1,4	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}=0,960$, $p_{2-5}<0,001$, $p_{3-4}<0,001$, $p_{4-5}=0,118$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ<0,70, % **	24	70	59	100	99	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-5}<0,001$, $p_{3-4}=0,005$, $p_{4-5}=0,987$
Контроль астмы ACQ-5, ср. балл	1,54±0,05	2,58±0,07	2,50±0,08	2,82±0,14	-	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-5}<0,001$, $p_{3-4}<0,001$, $p_{4-5}=0,974$
Качество жизни SGRQ, общ. балл	34±1	49±1	45±2	55±2	48±2	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-5}=0,868$, $p_{3-4}=0,008$, $p_{4-5}=0,059$
Утрата трудоспособности, %	8	49	47	54	46	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{2-5}=0,672$, $p_{3-4}=0,209$, $p_{4-5}=0,255$

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

Диагноз БА устанавливался согласно рекомендациям Глобальной инициативы по профилактике и лечению БА (GINA, 2014-2022) и Федеральным клиническим рекомендациями по диагностике и лечению БА. Постановка диагноза ХОБЛ проводилась в соответствии с критериями Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2014-2022). Диагностика сочетания БА и ХОБЛ велась на основе критериев, предложенных Sin D.D et al. (2016).

Диагностика фенотипов БА проводилась на основе федеральных клинических рекомендаций по БА (2021), международных документов (GINA, 2014-2022), а также классификации А.Д. Адо, П.К. Булатова и Г.Б. Федосеева (1984).

Аллергологический статус пациентов определялся на основании анамнеза, прик-тестов с ингаляционными аллергенами (бытовыми, пыльцевыми, эпидермальными и грибковыми) и/или исследования уровня специфических IgE в сыворотке крови методом Immuno-Cap. Для прик-тестов применялись диагностические аллергены производства ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России (аллергены пыльцы деревьев, луговых и сорных трав), а также ОАО Биомед им. И.И.Мечникова (аллергены клещей домашней пыли и эпидермальные аллергены). Наличие сенсibilизации признавалось при положительной реакции (размер волдыря ≥ 3 мм) либо при выявлении повышенного специфического IgE ($>0,35$ kU). Уровень общего IgE определялся в сыворотке крови методом иммунофлуоресценции на твердой фазе (Immuno-Cap).

Контроль БА оценивался согласно русскоязычной версии вопросника ACQ-5 по контролю астмы (Juniper E.E., 1999). Для оценки КЖ больных применялась русскоязычная версия вопросника госпиталя Святого Георгия (Jones, P.W., 1991) для оценки дыхательной функции (St. George's Respiratory Questionnaire Russian – SGRQ) Максимальное значение общего балла - 100 баллов, минимальное – 0 баллов и чем выше балл, тем хуже состояние здоровья пациента. Вопросники ACQ-5 и SGRQ заполнялись пациентами самостоятельно в начале каждого визита. Впечатление об эффективности проводимого лечения с точки зрения пациента (PGI-C) и врача (CGI-C) оценивалось по шкале общего клинического впечатления об изменениях (от 1 до 7, где 1 - очень выраженное улучшение, 7 - очень выраженное ухудшение) через 1, 2 и 5 лет.

Исследование функции внешнего дыхания включало компьютерную спирометрию с оценкой показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, МОС₅₀; оценивались обратимость обструкции бронхов (прироста ОФВ₁ на $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл) и величина соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ через 15 минут после ингаляции 400 мкг сальбутамола (аппарат Спирометр 2120, Vitalograph, Великобритания). Показатели петли «поток-объем» автоматически оценивались в % относительно должных величин по Knudson R.J. et al. (1976). Уровень FeNO определялся до выполнения спирометрии на хемилюминесцентном газоанализаторе Logan 4100 (Великобритания) согласно рекомендациям Американского Торакального Общества (ATS) и Европейского Респираторного Общества (ERS) по стандартизированной методике ATS 1999 года с уточнениями и изменениями ATS/ERS 2001, 2005 и 2011 гг. Повышенным считался уровень FeNO, превышавший 25 ppb. Для определения абсолютного количества эозинофилов (ЭОЗ) на автоматическом гемоанализаторе использовалась венозная кровь пациентов, забранная утром натощак из кубитальной вены (5 мл). Повышенными маркерами эозинофильного воспаления считали ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл, FeNO ≥ 25 ppb, уровень общего IgE ≥ 100 МЕ/мл. Критериями Т2-воспаления считались ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл и/или

FeNO $\geq$ 20 ppb, и/или аллергический генез астмы (GINA 2022). У пациентов с гормонозависимой (ГЗ)ТБА для оценки функции коры надпочечников и приверженности СГКС крови методом твердофазного хемилюминесцентного ферментного анализа определяли утренний кортизол сыворотки. Компьютерно-томографическое (КТ) исследование легких и придаточных пазух носа проводилось на мультиспиральных томографах пациентам с ТБА, ХОБЛ и при их сочетании.

При оценке исходно проводимого лечения выявлено, что пациенты с ТБА чаще использовали КДБА, чем больные нетяжелой БА и ХОБЛ. ИГКС применялись практически у всех больных с тяжелым течением астмы (99%), у $\frac{3}{4}$ больных с легкой и среднетяжелой астмой и у 45% больных ХОБЛ. Наименьшие дозы ИГКС и низкая приверженность к лечению отмечены у пациентов с нетяжелой астмой, при ТБА - наиболее высокие дозы ИГКС и лучший комплайнс. В проспективное 5-летнее одноцентровое исследование, выполненное с января 2017 по июнь 2022 г., были включены 129 пациентов с ТБА, разбитые на 2 группы. Первая группа (n=85) получала высокие дозы ИГКС/ДДБА $\pm$ ДДХЛ $\pm$ АЛТП $\pm$ СГКС; 2 группа (n=44) использовала аналогичную стандартную терапию и дополнительно ГИБТ: омализумаб - 9 человек, меполизумаб - 8 человек, бенрализумаб - 11 человек, дупилумаб - 16 человек. Омализумаб (Ксолар) применялся 1-2 раза в месяц подкожно, доза рассчитывалась с учетом массы тела и уровня общего IgE; меполизумаб (Нукала) - подкожно каждые 4 недели по 100 мг; бенрализумаб (Фазенра) - по 30 мг подкожно каждые 4 недели в течение первых 3 месяцев и далее каждые 8 недель; дупилумаб (Дупиксент) - подкожно, начальная доза - 600 мг, далее по 300 мг каждые 2 недели. Клиническая оценка получавших стандартную и биологическую терапию пациентов с ТБА проводилась каждые 3 месяца. Для оценки ответа на лечение у больных тяжелой астмой определялось достижение клинически значимой разницы (КЗР) по сравнению с исходными значениями (Agache I., 2021): снижение количества тяжелых обострений ТБА на $\geq$ 50% (ежегодно); снижение дозы СГКС на $\geq$ 50% (для пациентов с гормонозависимой (ГЗ) ТБА) (ежегодно); улучшение контроля астмы на $\geq$ 0,5 балла по вопроснику ACQ-5; улучшение КЖ - снижение на $\geq$ 4 балла по вопроснику SGRQ; возникновение/отсутствие НЯ; улучшение функции легких (прирост ОФВ₁ на $\geq$ 200 мл).

Для анализа использована статистическая программа SAS, версия 9.4. Описательная статистика была рассчитана для всех переменных. Оценка соответствия данных нормальному закону распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение, приведены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$); с ненормальным распределением - в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (Q1-Q3), Q1- 25 перцентиль, Q3 - 75 перцентиль), категориальные переменные - в виде частот и процентов. Для нормально распределенных

величин при сравнении в 2 группах использовался Т-тест, в ≥ 3 группах - однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При ненормальном распределении для сравнения 2 групп применялись непараметрические критерии Манна-Уитни, для ≥ 3 групп - критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения категориальных переменных использован критерий χ^2 Пирсона. Для поиска влияющих на исход лечения больных ТБА предикторов и оценки риска благоприятного исхода применяли модель бинарной логистической регрессии с пошаговым включением переменных. Прогностическую оценку выявленных предикторов и полученных моделей осуществляли при помощи ROC-анализа. Значение площади под ROC - кривой (AUC) от 0,9 до 1,0 расценивалось как отличное, от 0,8 до 0,9 - очень хорошее, от 0,7 до 0,8 – хорошее, от 0,6 до 0,7 – среднее, от 0,5 до 0,6 – неудовлетворительное. Критическим значением ошибки первого рода при проверке статистических гипотез устанавливалось $\alpha=0,05$.

Частота и характеристика различных фенотипов ТБА

Атопический статус при ТБА (65%) подтверждался значимо реже, чем при БА легкой и средней степени тяжести (86%, $\chi^2=56.905$, $p < 0,001$). Намного чаще, чем при нетяжелой БА, у больных ТБА выявлялись следующие фенотипы: аспириновый (16% и 5%, $\chi^2=31.282$, $p < 0,001$), гормонозависимый (15% и 0%, $\chi^2=101.216$, $p < 0,001$), астма с ФО ДП (70% и 24%, $\chi^2=188.438$, $p < 0,001$) и с ХОБЛ (27% и 2%, $\chi^2=144.009$, $p < 0,001$), а также астма с ожирением (32% и 23%, $\chi^2=8.954$, $p=0,003$) и с поздним началом (53% и 43%, $\chi^2=7.691$, $p=0,006$). У подавляющего числа больных ТБА (94%) имелось сочетание нескольких фенотипов (аллергического и/или аспиринового и /или гормонозависимого и/или с ФО ДП и/или с поздним началом и/или с ожирением), в среднем 3 фенотипа.

При **атопической ТБА** по сравнению с нетяжелой БА чаще встречалась сенсibilизация к клещам домашней пыли (87% и 79%, $p=0,010$) и плесневым грибам (11% и 6%, $p=0,040$). При наличии аллергии к пыльце не выявлено значимых различий между тяжелой и нетяжелой астмой в частоте гиперчувствительности к пыльце деревьев (67% и 72%, $p>0,05$), злаковых (52% и 49%, $p>0,05$) и сорных трав (24% и 29%, $p>0,05$). Раннее начало астмы (до 18 лет) у пациентов с ТБА было связано (корреляции Спирмена с $p<0,05$) с наличием атопии ($r=0,22$) и высоким уровнем общего IgE ($r=0,15$), отягощенной в плане аллергических ($r=0,27$) и легочных ($r=0,12$) болезней наследственностью, наличием АР ($r=0,18$), атопического дерматита в детстве ($r=0,21$) и во взрослом возрасте ($r=0,18$), сенсibilизацией к клещам домашней пыли ($r=0,16$), пыльце ($r=0,14$) и шерсти животных ($r=0,13$), а также с наличием животных ($r=0,22$) и плесени ($r=0,12$) дома. Поздний дебют астмы (≥ 40 лет) значимо коррелировал с сопутствующей ХОБЛ ($r=0,24$), стойкой нетрудоспособностью ($r=0,21$), более низкими показателями спирометрии (ОФВ₁, ФЖЕЛ, МОС₅₀), с более редкой положительной пробой с бронхолитиком ($r= -0,16$) и зависимостью от СГКС ($r= -0,13$), с худшими показателями шкалы «Активность» по вопроснику SGRQ ($r=0,14$).

Фенотип БА с ФО. При наличии БА с ФО пациенты были старше, длительность заболевания у них была больше и астма диагностировалась позже, чем у больных БА с обратимой обструкцией. У больных с ФО преобладало тяжелое течение БА, в анамнезе нередко имелись госпитализации ввиду тяжелых обострений астмы; у части пациентов были интубации по поводу астматического статуса и стойкая утрата трудоспособности. Наличие сопутствующей ХОБЛ у больных БА (ФО в 100% случаев) характеризовалось преобладанием мужчин, старшим возрастом и более низким образовательным уровнем, реже встречалось начало астмы до 18 лет: 22% при БА без ФО, 18% при астме с ФО и 10% при сочетании БА и ХОБЛ ($p < 0,05$). Наличие у пациента БА и ХОБЛ сопровождалось более тяжелым течением и частой стойкой утратой трудоспособности. Факторами риска развития ФО у пациентов с БА были неконтролируемое течение, дебют в молодом возрасте, пассивное курение, отягощенная по аллергическим заболеваниям наследственность, аллергия к клещам домашней пыли, перенесенные ранее пневмонии и ежедневная потребность в КДБА.

Практически важным представлялось выявить отличия между больными БА с ФО и пациентами с БА с сопутствующей ХОБЛ. Больные БА с ФО ДП были моложе, чаще женского пола и образовательный уровень у них был выше. Астма у них диагностировалась раньше, чаще встречалось легкое и среднетяжелое течение БА, а тяжелая астма - реже. Больные БА с ФО по сравнению с сочетанием БА и ХОБЛ реже госпитализировались по поводу обострений и у них реже имела стойкая утрата трудоспособности. Контроль астмы (ACQ-5) и КЖ больных БА с ФО (по шкале активности SGRQ) были выше при отсутствии ХОБЛ. Показатели функции легких при астме с ФО были выше, а частота положительной пробы с бронхолитиком и прирост ОФВ₁ - ниже, чем при одновременном наличии БА и ХОБЛ. Таким образом, по клиническим и функциональным характеристикам БА с ФО находится в промежуточном положении между типичной астмой с обратимостью обструкции и БА в сочетании с ХОБЛ.

Стабильность фенотипов ТБА

Исходно из 314 пациентов с ТБА у 203 человек (65%) отмечалась аллергическая астма: больные отмечали связь возникновения симптомов с воздействием ингаляционных аллергенов, атопический статус подтверждался положительными кожными пробами и/или повышенным уровнем специфических IgE к аллергенам. В течение 5 лет проспективно наблюдались 117 амбулаторных пациентов (мужчин 26%) в возрасте 18-76 лет (средний возраст 55 лет) для оценки ее стабильности. У 48 пациентов ранее значимые аллергены перестали вызывать симптомы астмы. Они были повторно обследованы (уровни общего и специфических IgE) и получено, что у 19% больных за 5 лет атопический статус сменился с положительного на отрицательный.

Больные аллергической ТБА со стабильным и изменившимся атопическим статусом исходно не различались по полу, возрасту, длительности и возрасту дебюта астмы, частоте

обострений, дозам базисных препаратов и уровню контроля БА ACQ-5, имели сходные уровни ОФВ₁ и частоту назального полипоза, хронического риносинусита и ХОБЛ. У пациентов со стабильным атопическим статусом чаще имелся сопутствующий АР (95% и 82%, $p < 0,05$) и сенсibilизация к круглогодичным ингаляционным аллергенам: к клещам домашней пыли (94% и 59%, $p < 0,05$), к шерсти кошек и собак (62% и 27%, $p < 0,05$). Атопический дерматит чаще встречался у пациентов с изменившимся атопическим статусом (27% и 9%, $p < 0,05$). КЖ согласно общему баллу SGRQ при включении в исследование было хуже у пациентов с изменившимся впоследствии атопическим статусом (58 баллов и 49 баллов, $p < 0,05$). Через 5 лет в этой группе больных отмечено более быстрое среднегодовое снижение ОФВ₁ (54 мл и -4 мл, $p < 0,05$), хуже был контроль астмы (ACQ-5 2,42 балла и 1,92, $p < 0,05$) и чаще использовались препараты ГИБТ (55% и 31%, $p < 0,05$) по сравнению с больными с аллергической ТБА со стабильным атопическим статусом. Медианные значения общего IgE сыворотки крови были выше в группе со стабильным атопическим статусом как исходно (214 МЕ/мл и 105 МЕ/мл, $p < 0,01$), так и в ходе наблюдения (216 МЕ/мл и 31 МЕ/мл, $p < 0,01$) по сравнению с больными с изменившимся атопическим статусом; динамики уровня общего IgE не выявлено. Уровни FeNO и ЭОЗ не различались у пациентов в 2 группах в начале и в ходе исследования. В обеих группах в течение 5 лет произошло снижение числа обострений ТБА (2,0 исходно и 1,0 через 5 лет, $p < 0,05$). Улучшение контроля астмы ACQ-5 (2,6 балла исходно и 1,8 балла через 5 лет, $p < 0,05$) отмечено среди пациентов со стабильным атопическим статусом, а среди больных с изменившимся атопическим статусом произошло снижение отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком (0,64 и 0,56, $p < 0,05$). Таким образом, у большинства пациентов с тяжелой аллергической астмой (81%) атопический статус выявлялся стабильно, особенно у больных с наличием АР и сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли и животных. При смене атопического статуса на отрицательный отмечалось ухудшение контроля астмы и ускоренное снижение функции легких.

Частота аспириновой астмы среди больных ТБА составила 16% (51 пациент). В этой группе у 36 человек (71%) имелся также и полипозный риносинусит («астматическая триада»). Регулярно применяли СГКС 20 пациентов (39%), у 14 человек (27%) использовались препараты ГИБТ. В течение 5 лет наблюдения фенотип аспириновой астмы был стабилен в 100% случаев.

Для изучения стабильности ФО в течение 5 лет проспективно наблюдались 81 пациент с ТБА без сопутствующей ХОБЛ. Исходно доля больных с ФО ДП составила 73% ($n=59$), через 5 лет – 74% ($n=60$). ФО стабильно определялась у 51 больного (86%), у 9 пациентов ФО возникла, а у 8 человек перестала выявляться в ходе наблюдения. Наличие обратимости обструкции во время всех проведенных визитов в течение 5 лет продемонстрировали 13 (16%) пациентов с ТБА. При наличии у больных ТБА сопутствующей ХОБЛ (27% среди длительно наблюдавшихся пациентов) ФО ДП у них стабильно выявлялась в ходе 5-летнего периода в 100% случаев. При

выполненных проспективном и ретроспективном исследованиях ФО представляется преимущественно стабильной и чаще наблюдается при тяжелой астме, у более старших пациентов и при длительном течении заболевания, а также подвергающихся действию курения. Переходу ранее обратимой бронхиальной обструкции в фиксированную способствуют низкие показатели функции легких, курение и неадекватное лечение астмы. У некоторых пациентов прекращение курения и создание гипоаллергенного быта, регулярное применение ИГКС, ГИБТ могут помочь в восстановлении обратимости обструкции ДП.

Для оценки стабильности ГЗТБА в ходе длительного 5-летнего наблюдения в условиях реальной клинической практики были обследованы 65 амбулаторных больных (мужчин 32%) 23-74 лет (средний возраст 53 года). Ретроспективные данные о сроках использования и дозах СГКС были получены из предоставленной больными медицинской документации (выписные справки стационаров, амбулаторные карты, консультативные заключения и прочее). Среди больных с ГЗТБА атопия выявлена у 68% пациентов, в 40% случаев отмечена аспириновая астма, у 43% больных имелся хронический полипозный риносинусит и у 17% - хронический синусит без полипоза. Активно курили 15% больных, бросили курить 25% пациентов. ФО ДП отмечена у 65% больных, сопутствующая ХОБЛ – в 25% случаев. Многие пациенты с ГЗТБА имели сопутствующие заболевания, возникновение которых могло быть обусловлено использованием СГКС. Артериальная гипертензия отмечена у 54% больных, ГЭРБ имели 34% пациентов, остеопороз с переломами встретился в 23% случаев, ожирение ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) у 25%, сахарным диабетом 2 типа страдали 17% больных ГЗТБА. В течение 5 лет проводимого лечения у 45% пациентов (29 человек) с ГЗТБА СГКС удалось полностью отменить (в среднем через $2,6 \pm 0,48$ года) без увеличения частоты обострений. У 9 больных (31%) это было достигнуто путем увеличения дозы ИГКС, у 8 человек (28%) - при добавлении ДДХЛ к ИГКС/ДДБА, у 1 пациента – при одновременном применении ИГКС/ДДБА, ДДХЛ и АЛТП. У 11 больных ГЗТБА (38%) СГКС удалось отменить при дополнительном лечении ГИБТ (Омализумаб - 1 чел., Меполизумаб - 4 чел., Бенрализумаб - 3 чел., Дупилумаб - 3 чел.). Возможность полной отмены отмены СГКС положительно коррелировала с более высоким предбронходилатиационным ($r=0,27$, $p<0,05$) и постбронходилатиационным ОФВ₁ ($r=0,29$, $p<0,05$). Отрицательная связь выявлена с количеством госпитализаций в течение жизни по поводу обострений БА ($r= -0,28$, $p<0,05$) и более высоким исходным FeNO ($r= -0,37$, $p<0,05$). Снизить суточную дозу СГКС до $7,0 \pm 0,98$ мг преднизолона удалось у 14 человек (22%); возможность уменьшения дозы была связана с исходно более высокой дозой СГКС ($r=0,39$, $p<0,05$). У 33% больных ГЗТБА не удалось отменить/ снизить суточную дозу СГКС. В ходе 5 лет наблюдения гормонозависимый фенотип был стабилен у 55% больных ТБА. При использовании современной терапии (ИГКС/ДДБА/ДДХЛ, ГИБТ) у значительной части пациентов удалось полностью отменить таблетированные ГКС или снизить

их дозу. Предиктором отмены СГКС являлись более высокие исходные показатели функции легких.

Биомаркеры воспаления дыхательных путей у больных ТБА

Среди больных ТБА наиболее частым (69%) маркером Т2-воспаления были ЭОЗ $\geq$ 150 кл/мкл, гиперчувствительность к ингаляционным аллергенам доказана у 65% пациентов, реже выявлялся FeNO $\geq$ 20 ppb (51% обследованных). Профили биомаркеров Т2-воспаления при разных фенотипах ТБА представлены на Рисунке 2. Среди больных ТБА 94% имели хотя бы один маркер Т2-воспаления (ЭОЗ $\geq$ 150 кл /мкл или FeNO $\geq$ 20 ppb или гиперчувствительность к аллергенам), что обосновывает возможность использования у них ГИБТ против цитокинов Т2-воспаления.

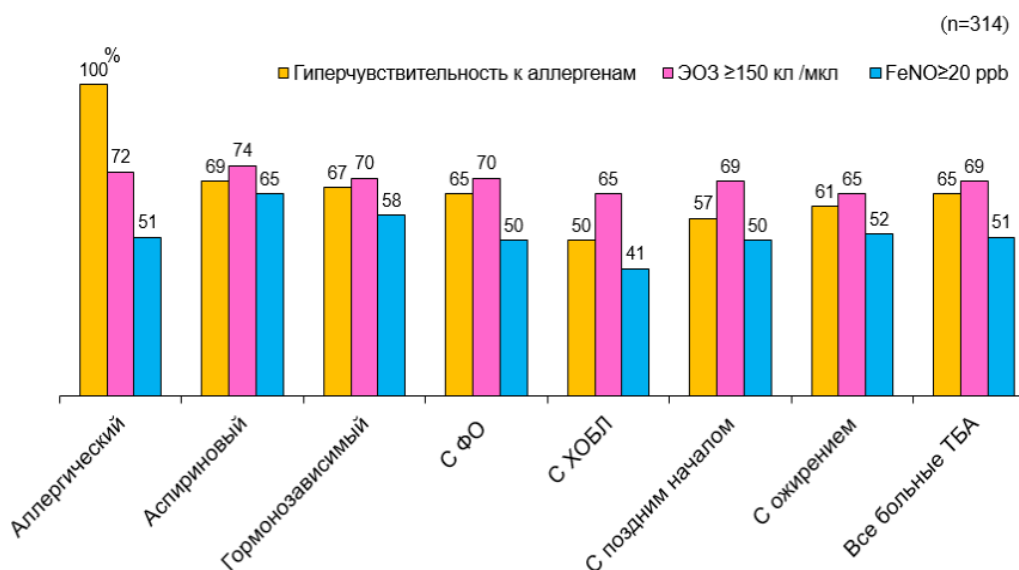


Рисунок 2 – Биомаркеры Т2-воспаления у больных с разными фенотипами ТБА

Особое практическое значение имеет определение уровней маркеров воспаления ДП при использовании СГКС. При сравнении 15 пациентов с ГЗТБА и 81 больного с гормоннезависимой (ГНЗ) ТБА выявлено, что среди регулярно применявших СГКС больных чаще встречалась аспириновая астма и полипозный риносинусит, было больше обострений, КЖ хуже; доза ИГКС выше и чаще назначались «тройная» терапия (ИГКС/ДДБА/ДДХЛ) и ГИБТ. Между больными ГЗТБА и ГНЗТБА не выявлено различий по полу и возрасту, длительности астмы и доле больных с поздним ($\geq$ 40 лет) началом болезни, частоте атопии, активного курения и вредных условий производства, а также по долям имевших сопутствующую ХОБЛ и стойкую утрату трудоспособности пациентов. В обеих группах присутствовала значительная часть больных с неконтролируемой астмой и низкими показателями спирометрии. У 91 пациента с ТБА были выявлены $\geq$ 1 повышенный биомаркер эозинофильного воспаления ДП (ЭОЗ $\geq$ 150 кл/мкл, или FeNO $\geq$ 20 ppb, или общий IgE $\geq$ 30 МЕ/мкл), без значимых различий при ГНЗТБА и ГЗТБА (95% и 93%, $p>0,05$). Повышения уровней биомаркеров не было у 5% ($n=5$) больных. У 30

пациентов были повышены 3 маркера (ЭОЗ, FeNO и общий IgE), что составило 32% при ГНЗТБА и 27% при ГЗТБА ($p>0,05$). Самой частой комбинацией 2 повышенных маркеров были ЭОЗ ≥ 150 /мкл и общий IgE ≥ 30 МЕ/мл, выявленные у 26 пациентов (у 33% получавших и 26% не получавших СГКС, $p>0,05$). Реже одновременно были повышены FeNO ≥ 20 ppb и общий IgE ≥ 30 МЕ/мл ($p<0,001$), - у 7 пациентов с ГНЗТБА и 1 больного с ГЗТБА. Комбинация ЭОЗ ≥ 150 /мкл и FeNO ≥ 20 ppb отмечена у 4 пациентов с ГНЗТБА (5%, $p<0,001$). ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл были единственным повышенным маркером у 7 пациентов: 6 больных с ГНЗТБА (7%) и одного с ГЗТБА (7%, $p>0,05$). IgE ≥ 30 МЕ/мл без повышения других маркеров отмечен в 16% случаев ($p>0,05$), изолированный FeNO ≥ 20 ppb - у 1 больного (1%, $p<0,05$ по сравнению с ЭОЗ).

Маркеры Т2-воспаления у пациентов с ТБА и курение. Средние уровни FeNO (39 ppb и 18 ppb, $p<0,05$) и доля пациентов с FeNO ≥ 20 ppb (58% и 25%, $p<0,05$) были выше у пациентов с ТБА без анамнеза курения по сравнению с курящими. Не выявлено различий в уровнях ЭОЗ и долях ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл в зависимости от курения. По частоте повышенных маркеров Т2-воспаления ранее курившие больные ТБА занимали промежуточное положение между курящими и никогда не курившими, без значимых отличий.

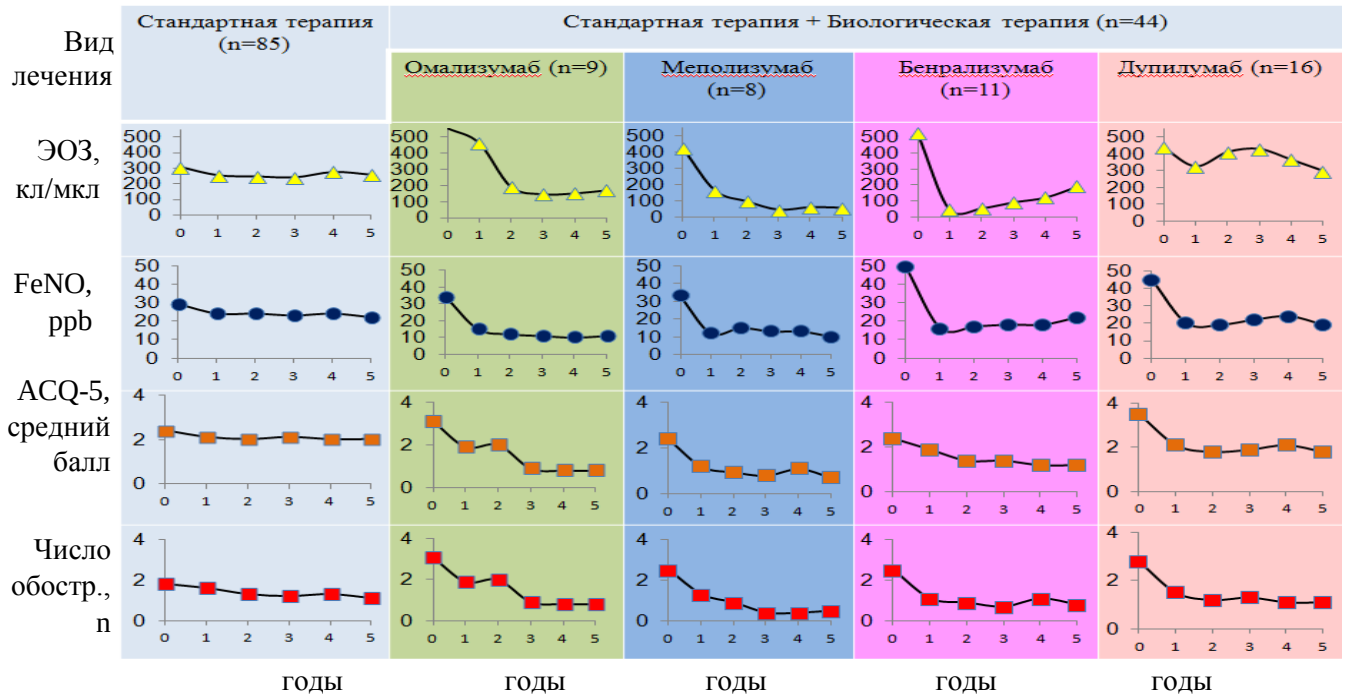
Маркеры Т2-воспаления у пациентов с ТБА и сопутствующей ХОБЛ. Среди 97 амбулаторных больных (мужчин 34%) в возрасте 18-78 лет с неконтролируемой (средний АСQ-5 2,51 балла) ТБА 31 пациент имел сопутствующую ХОБЛ. Сочетание ТБА и ХОБЛ чаще встречалось у мужчин (52% и 28%, $p<0,05$), длительность астмы была меньше (11 лет и 18 лет, $p<0,05$), чаще встречались курильщики (65% и 9%, $p<0,001$) и ИКЧ был выше (38 пачко-лет и 19 пачко-лет, $p<0,01$), а ОФВ₁ - ниже (45% и 55% должного, $p<0,05$), чем при изолированной ТБА. Частота атопии (68% и 76%, $p>0,05$), гормонозависимой (17% и 15%, $p>0,05$) и аспириновой (10% и 11%, $p>0,05$) астмы не различалась. У больных ТБА с ХОБЛ и без нее число ЭОЗ не различалось (307 и 415 кл/мкл, $p>0,05$), тогда как уровень FeNO был значимо ниже (20 и 37 ppb, $p<0,05$). Маркеры Т2-воспаления были повышены у 90% больных с сочетанием ТБА и ХОБЛ и в 95% случаев ($p>0,05$) при изолированной ТБА.

Маркеры Т2-воспаления у пациентов с БА разной степени тяжести и разным лечением. На фоне 1-годичного стандартного лечения больных с нетяжелой астмой значимой динамики ЭОЗ получено не было, достоверное снижение уровня FeNO у стероид-наивных пациентов произошло через 3 месяца, а у получавших ранее ИГКС – через 6 месяцев. FeNO ≥ 20 ppb чаще выявлялся у леченых ИГКС пациентов с нетяжелой БА и его доля снизилась после 3 месяцев. Через полгода у пациентов с нетяжелой БА доля больных с повышенными маркерами стала ниже. При стандартной терапии ТБА ЭОЗ снижались через 3 месяца, а FeNO - через 9 месяцев. При использовании ГИБТ снижение обоих маркеров произошло через 3 месяца и было более выраженным, чем на фоне стандартной терапии. Сходные тенденции отмечены при сравнении

частот повышенных маркеров Т2-воспаления при ТБА: исходно доли пациентов с $\text{FeNO} \geq 20$ ppb и $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл были значимо выше у получавших ГИБТ. Не менялась частота маркеров (ЭОЗ и/или FeNO) при стандартной терапии тяжелой астмы, но их выраженная динамика через 3 месяца отмечена на фоне ГИБТ.

Вариабельность и стабильность биомаркеров Т2-воспаления у больных ТБА в течение 5 лет (ретроспективное наблюдение). В клинической практике стабильность биомаркеров, включающих число ЭОЗ в крови или мокроте, уровень FeNO и аллергическую астму, является важной для подтверждения Т2-эндотипа болезни и назначения ГИБТ. Стабильность тяжелой аллергической астмы рассмотрена в разделе о стабильности фенотипов. Для оценки вариабельности повышенных маркеров Т2-воспаления и стабильности их низких уровней у больных ТБА ретроспективно были обследованы 195 пациентов с ТБА стабильного течения, не получавшие ранее ГИБТ (мужчин 33%, возраст 18-81 лет). У больных на протяжении 5 лет вне обострений астмы было выполнено ≥ 2 измерений ЭОЗ ($n=195$) и ≥ 2 измерений FeNO ($n=125$). Вариабельность $\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл составила 39%, стабильность $\text{ЭОЗ} < 150$ кл/мкл – 26%. Вариабельность $\text{FeNO} \geq 20$ ppb отмечена в 52% случаев, стабильность уровня $\text{FeNO} < 20$ ppb отмечена у 55% больных. Соответственно, при отборе пациентов с ТБА для лечения препаратами ГИБТ однократной оценки маркеров Т2-воспаления недостаточно.

Динамика маркеров Т2-воспаления в ходе 5-летнего проспективного наблюдения при лечении больных ТБА стандартной терапией и с использованием препаратов ГИБТ. В ходе лечения доля пациентов с ТБА, имеющих повышенные маркеры Т2-воспаления менялась незначительно в группе пациентов, получавших стандартную терапию и их выраженное снижение было отмечено в группе пациентов с дополнительной ГИБТ. На Рисунке 3 графически представлена динамика абсолютных значений маркеров Т2-воспаления, контроля и частоты обострений ТБА на фоне лечения стандартной терапией и дополнительно отдельными препаратами ГИБТ. В группе стандартной терапии снижение показателей являлось статистически значимым для ЭОЗ , контроля и числа обострений уже с первого года лечения, уровень FeNO понизился через 5 лет. Несмотря на небольшое количество пациентов в группах, получавших разные препараты МАТ, отчетливо видны ранее описанные в литературе свойства этих молекул. В частности, отмечалась выраженная деплеция ЭОЗ при использовании бенрализумаба, снижение ЭОЗ на фоне лечения меполизумабом и не столь выраженное, но с течением времени нарастающее снижение уровней ЭОЗ при терапии дупилумабом. Для всех препаратов биологической терапии отмечена тенденция к снижению FeNO . Прослеживается уменьшение среднего балла АСQ-5 (улучшение контроля астмы) и снижение числа обострений ТБА при лечении препаратами МАТ.



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

Рисунок 3 - Динамика маркеров Т2-воспаления, контроля и числа обострений у больных ТБА в течение 5 лет

Изменения маркеров Т2-воспаления и течения ТБА после прекращения ГИБТ. На Рисунке 4 представлены изменения маркеров Т2-воспаления, контроля симптомов астмы и частоты обострений ТБА на фоне ГИБТ и через 1 и 2 года после ее прекращения.

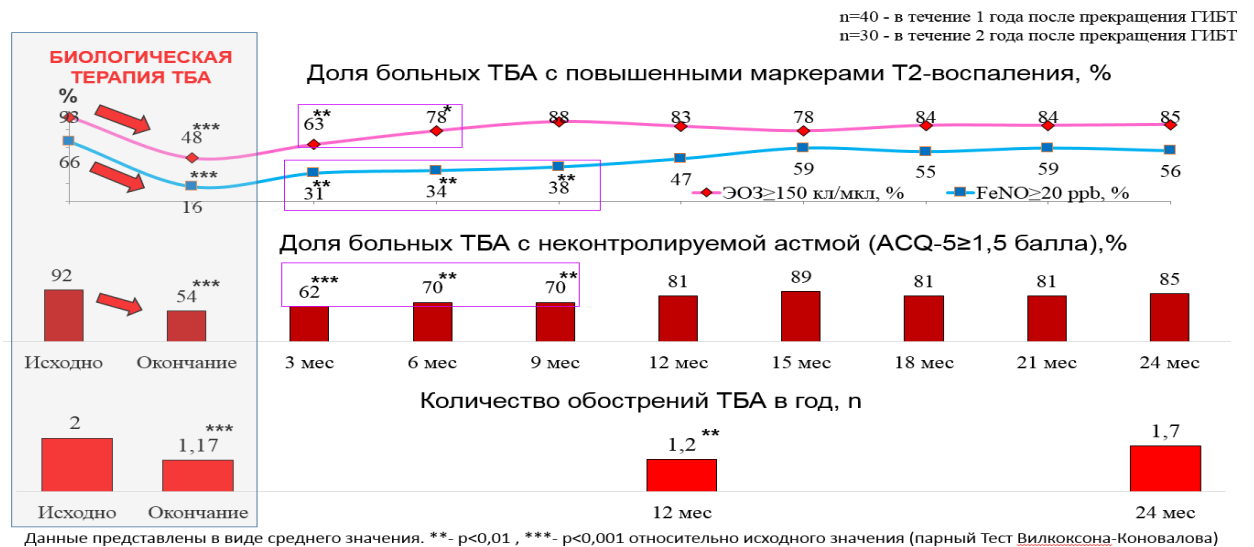


Рисунок 4 - Изменения маркеров Т2-воспаления, контроля и частоты обострений ТБА на фоне и после прекращения биологической терапии

Через 12 месяцев доли больных с повышенными маркерами Т2-воспаления и неконтролируемой астмой не отличались от уровня до начала ГИБТ, через 2 года вновь повысилась частота обострений.

Результаты лечения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с помощью стандартной терапии и с использованием препаратов моноклональных антител

Характеристика пациентов с ТБА, получавших и не получавших биологическую терапию. Оценены 291 амбулаторных пациентов (32% мужчин, возраст 18-90 лет) с неконтролируемой (средний АСQ-5 2,54 балла) ТБА, применявшие высокие дозы ИГКС/ДДБА±ДДХЛ±АЛТП±СГКС. Стандартную терапию использовали 238 больных и дополнительно получали МАТ (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) 53 пациента. Применявшие ГИБТ больные ТБА были моложе (50 лет и 56 лет, $p<0,001$), чаще имели ГЗТБА (32% и 14%, $p<0,01$) и сенсibilизацию к аллергенам животных (57% и 39%, $p<0,05$). У них чаще имелся хронический риносинусит (34% и 16%, $p<0,01$) и ГЭРБ (34% и 19%, $p<0,05$), дозы ИГКС были выше (1453 и 1253 мкг БДП, $p<0,01$), комплайнс лучше (91% и 75%, $p<0,05$) и значения ОФВ₁ выше (57% и 52% должного, $p<0,05$) относительно применявших стандартную терапию. Длительность астмы (21 год и 17 лет), частота атопии (77% и 73%) и аспириновой астмы (17% и 15%), наличие анамнеза курения (49% и 51%) и ХОБЛ (26% и 27%), контроль астмы АСQ-5 (2,44 и 2,58 баллов) и КЖ (общий балл SGRQ 49 и 52 баллов), а также частота обострений ТБА в течение года (2,1 и 1,9), - не различались у пациентов, получавших и не получавших препараты МАТ ($p>0,05$). Как минимум один из маркеров Т2-воспаления был повышен у 94% больных с ГИБТ и у 89% ($p>0,05$) пациентов со стандартной терапией. Частота ЭОЗ $\geq$ 150 кл/мкл (64% и 69%), FeNO $\geq$ 20 ppb (45% и 50%) и аллергии к ингаляционным аллергенам (77% и 73%) были сопоставимы в обеих группах ($p>0,05$).

Результаты лечения больных ТБА в течение 5 лет (проспективное наблюдение). В проспективное одноцентровое исследование с января 2017 по июнь 2022 года включены 129 пациентов с тяжелой астмой, разбитые на 2 группы. Первая группа (85 человек) получала высокие дозы ИГКС/ДДБА±ДДХЛ±АЛТП±СГКС. Вторая группа (44 человека) применяла аналогичную стандартную терапию, а также препараты ГИБТ: омализумаб - 9 человек, меполизумаб - 8 человек, бенрализумаб - 11 человек и дупилумаб - 16 человек. Для оценки ответа на лечение у больных ТБА ежегодно определялось достижение КЗР по значимым исходам (Agache I., 2021). Большинство включенных пациентов были женского пола и переносили 2 обострения ТБА за предшествующий год. Аллергический фенотип заболевания определен у 64%; наиболее частым аллергеном были клещи домашней пыли (67%). У многих пациентов имелся сопутствующий АР (70%) и хронический риносинусит с полипами или без них (54%). Исходно у пациентов с ТБА выявлен низкий ОФВ₁ (медиана 52% должного), у 67% больных имелась

положительная проба с бронхолитиком. Во 2 группе суточные дозы ИГКС были выше (среднее 1466 ± 42 мкг и 1159 ± 101 мкг по БДП, $p < 0,05$) и чаще применялись АЛТП (32% и 14%, $p < 0,05$). Регулярно использовали СГКС 21% больных ТБА, без значимых различий по дозам и длительности применения между группами. У подавляющего числа (94%) больных ТБА исходно имелись ≥ 1 критериев Т2-воспаления: в группе 1 у 91%, в группе 2 - у 100%. Самым частым повышенным маркером были ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл (70% и 87%, $p < 0,05$).

В течение 5 лет среднее число ежегодных обострений ТБА уменьшилось в обеих группах: в группе 1 - с 1,8 до 1,1 ($p < 0,001$), в группе 2 - с 2,7 до 0,8 ($p < 0,001$) и доля больных без обострений составила 22% в 1 группе и 41% - во второй ($p < 0,05$). Контроль ТБА в ходе лечения улучшился в обеих группах. Исходно значение АСQ-5 во 2 группе было хуже, чем в первой (среднее 3,0 и 2,43, $p < 0,01$), а через 5 лет - лучше (1,62 и 1,97, $p < 0,05$) и доля больных с неконтролируемой астмой (АСQ-5 $\geq 1,5$) была 71% в группе 1 и 52% - в группе 2 ($p < 0,05$). Улучшение КЖ отмечено во 2 группе в течение первого года лечения (общий балл SGRQ 54 и 41, $p < 0,001$) и сохранялось в последующем. Частота ФО ДП не менялась на протяжении наблюдения и не различалась между группами (исходно 80% и 77%, $p > 0,05$, через 5 лет 84% и 75%, $p > 0,05$). Доля пациентов с положительной бронхолитической пробой уменьшалась в обеих группах: в первой 62% исходно и 46% через 5 лет ($p < 0,05$); во второй 75% исходно, 45% через год ($p < 0,01$) и 36% ($p < 0,01$) через 5 лет. Частота обострений, контроль астмы, КЖ, величина ОФВ₁ (% должного) и уровни маркеров Т2-воспаления (ЭОЗ и FeNO) на фоне ГИБТ в динамике представлены на Рисунке 5.

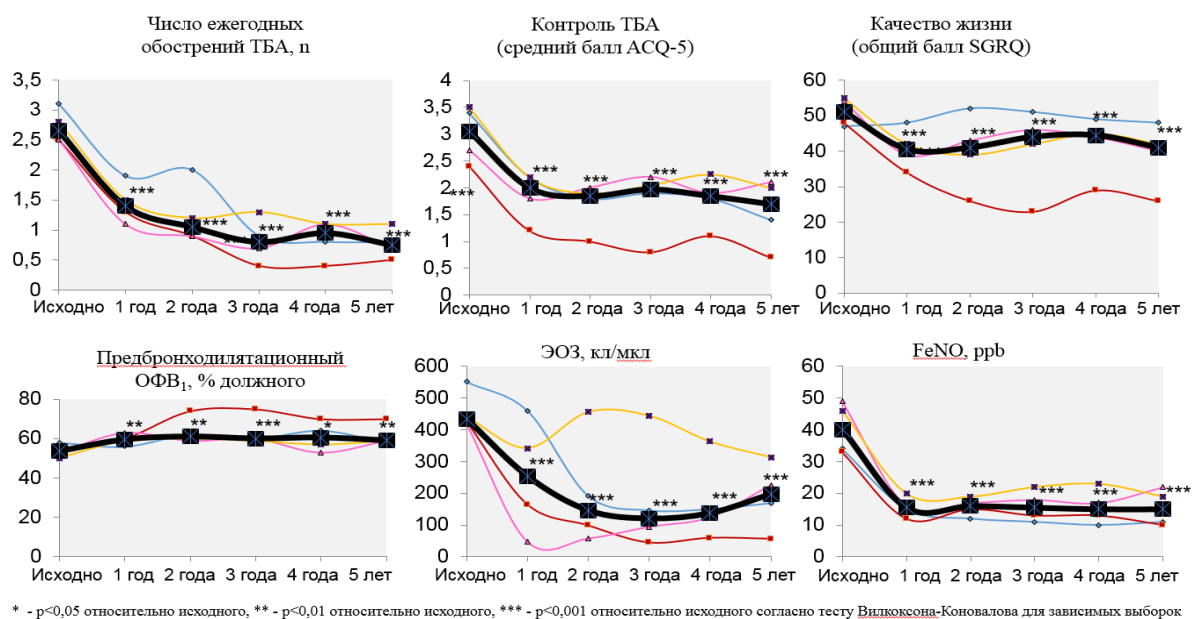
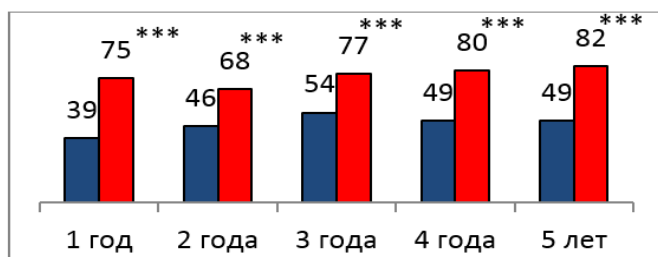


Рисунок 5 - Результаты лечения больных ТБА МАТ (анти-IgE, анти-ИЛ5/ИЛ5R, анти-ИЛ4/13) по данным 5-летнего проспективного наблюдения

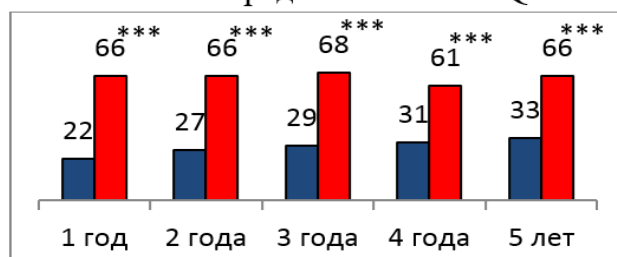
◆ Омализумаб (n=9)
 ■ Мепализумаб (n=8)
 ▲ Бенрализумаб (n=11)
 ✱ Дупилумаб (n=16)
 ■ медиана

Доля больных ТБА, достигших КЗР по числу обострений (Рисунок 6А), улучшению контроля астмы (Рисунок 6Б) и улучшению КЖ (Рисунок 6В) была выше среди получавших дополнительную ГИБТ уже через год и значимые различия присутствовали в течение всего периода наблюдения (5 лет). Увеличение доли достигших КЗР по улучшению функции легких было достигнуто через 2 года и сохранялось в последующем (Рисунок 6Г).

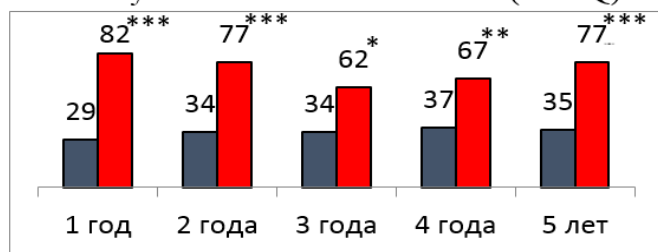
А. Уменьшение числа тяжелых обострений астмы



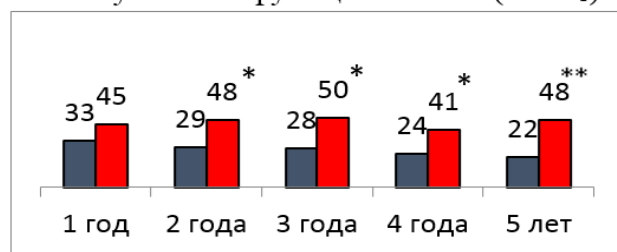
Б. Улучшения контроля заболевания - снижение среднего балла ACQ-5



В. Улучшение качества жизни (SGRQ)



Г. Улучшение функции легких (ОФВ₁)



■ Группа 1 (n=85) ■ Группа 2 (n=44) *- p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 между группами

Рисунок 6 - Доля больных ТБА, достигших КЗР по сравнению с исходным уровнем, %

В группе 1 исходно было 12 человек с ГЗТБА, во второй - 15 (Рисунок 7). Через 5 лет КЗР по снижению суточной дозы СГКС была достигнута у 58% больных 1 группы и 80% (p<0,05) пациентов 2 группы.

Группа 1 (n=12)



Группа 2 (n=15)



Рисунок 7 - Зависимость от постоянного приема СГКС у больных ГЗТБА через 5 лет, n

При оценке лечения по шкале общего клинического впечатления больным и врачом (PGI-C и CGI-C), в группе стандартной терапии мнение пациентов к 5 году сместилось от 2 («выраженное улучшение») к 3 («минимальное улучшение»), мнение врачей в ходе лечения - «минимальное улучшение». В группе больных с ГИБТ в течение 5 лет по мнению пациентов и

врачей имелось «выраженное улучшение». Различия между 1 и 2 группами выявлены через 2 и 5 лет лечения.

Суммарная частота НЯ при лечении больных ТБА согласно вопросу 14C SGRQ в 1 группе составила 27% исходно и 31% через 5 лет ($p>0,05$), во 2-й – 46% и 39% ($p>0,05$). Связанных с ГИБТ системных НЯ (в том числе анафилаксий) не было. Местные НЯ при использовании препаратов МАТ (отек, гиперемия, зуд в месте инъекции) отмечены у 14% пациентов.

Эффективность ГИБТ у больных ТБА в сочетании с ХОБЛ. Анализированы данные 70 пациентов 18-72 лет (средний возраст 53 года), которые получали МАТ (омализумаб – 11 человек, меполизумаб – 19 больных, бенрализумаб – 17 человек и дупилумаб – 23 пациента) в течение года. Сопутствующая ХОБЛ имела у 18 человек (26%). Через 12 месяцев оценивались клинически значимые исходы и достигнутые КЗР по этим исходам. При сочетании ТБА и ХОБЛ выявлено преобладание мужчин, большая частота активного и пассивного курения, наличия профессиональных вредностей, более низкая функция легких и более плохой контроль астмы по сравнению с изолированной тяжелой астмой. Уровни маркеров Т2-воспаления и доли пациентов с повышенными маркерами ($\text{ЭОЗ} \geq 150$ кл/мкл и $\text{FeNO} \geq 20$ ppb), частота атопии и гормонозависимой астмы не различались. Через 12 месяцев лечения ГИБТ доля больных с достигнутой КЗР по снижению частоты обострений была выше среди пациентов с изолированной ТБА (69%), чем при сочетании с ХОБЛ (39%, $p=0,024$), но по таким исходам как улучшение контроля астмы и КЖ, снижение дозы СГКС, улучшение функции легких и частота НЯ, – эти группы не различались.

Получавшие разные варианты терапии в течение 5 лет проспективного наблюдения пациенты с ТБА анализировались согласно предлагаемым критериям на предмет достижения **клинической ремиссии** (отсутствие обострений и потребности в СГКС в течение последнего года, частичный/полный контроль симптомов, достижение оптимальной/наилучшей функции легких) и полной (клиническая ремиссия и отсутствие повышенных маркеров Т2-воспаления) ремиссии астмы. Доля достигающих этих целей больных ТБА была выше среди получающих ГИБТ и более выраженные отличия отмечались через 3 года лечения.

Прогнозирование ответа на лечение у больных ТБА

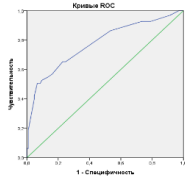
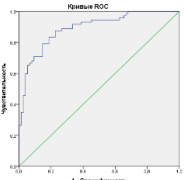
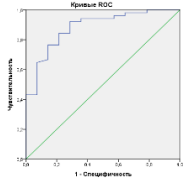
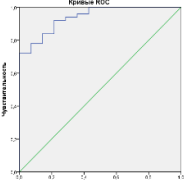
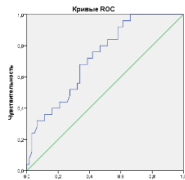
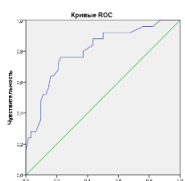
Выраженная гетерогенность ТБА, заключающаяся в наличии различных фенотипов и эндотипов заболевания, с одной стороны, и наличие нескольких опций лечения таких пациентов (стандартных подходов и с использованием ГИБТ), с другой стороны, обуславливают востребованность разработки методов прогнозирования ответа на лечение у каждого больного, что позволило бы наиболее полно осуществить принцип прецизионной медицины. Главным результатом лечения больных ТБА признается снижение количества обострений астмы. Данный параметр является первичной конечной точкой в большинстве КИ, посвященных лечению ТБА,

на него ориентируются в реальной практике, и он заложен в основу разрабатываемых в настоящее время концепций клинической и полной ремиссии астмы. Достижение или недостижение КЗР по снижению числа обострений ТБА на $\geq 50\%$ через 12 месяцев терапии использовано в качестве результата лечения при построении прогностических моделей. Исходные показатели (демографические данные, клинико-функциональные показатели, данные об уровнях маркеров, проводимом лечении и др.) и достигнутые через 3 месяца терапии характеристики, по которым группы больных, достигшие и не достигшие КЗР по снижению числа обострений, значительно различались, оценивались как предикторы КЗР с помощью ROC-анализа. Прогностическая оценка полученных моделей логистической регрессии проводилась методом ROC-анализа. Формулы для оценки вероятности благоприятного исхода, точность, чувствительность и специфичность моделей, ROC-кривые представлены в Таблице 2.

Модели в общей группе больных ТБА, независимо от метода лечения. Результаты ROC-анализа позволили выделить следующие значимые предикторы достижения КЗР по снижению числа обострений: использование ГИБТ ($p < 0,001$, хорошее качество предиктора), количество обострений астмы (n) за предшествующий год ($p < 0,001$, удовлетворительное качество), суточная доза ИГКС (мкг) ($p = 0,006$, удовлетворительное качество). Предикторами недостижения КЗР в общей группе больных явились суточная потребность в КДБА (n) ($p < 0,001$, удовлетворительное качество предиктора) и уровень $\text{FeNO} \geq 20$ ppb через 3 месяца от начала лечения ($p = 0,012$, удовлетворительное качество), контроль астмы ACQ-5 через 3 месяца ($p = 0,005$, удовлетворительное качество предиктора). **Модель 1.1** построена в общей группе больных ТБА с использованием базовых характеристик. Получено, что применение ГИБТ было значимо связано ($p < 0,001$) с достижением КЗР через 1 год, и пациенты, у которых применяется данный метод лечения, после учета других предикторов имеют риск благоприятного исхода в 7,6 раз больше, чем получающие только стандартную терапию ТБА. **Модель 1.2** (в общей группе больных ТБА с использованием базовых характеристик и показателей через 3 месяца лечения) показала, что применяемая ГИБТ значимо связана ($p < 0,001$) с достижением КЗР через 1 год, а у использующих ее пациентов риск благоприятного исхода будет в 10,4 раз больше (Таблица 2).

Модели в группе больных ТБА, у которых применялась ГИБТ. Предикторами достижения КЗР по снижению числа обострений у больных ТБА через 12 месяцев лечения с использованием ГИБТ были: число обострений (n) за предшествующий год ($p < 0,001$, хорошее качество предиктора), исходный уровень ЭОЗ (кл/мкл) ($p = 0,020$, хорошее качество), величина ОФВ_1 через 3 месяца лечения ($p = 0,050$, удовлетворительное качество). Предикторами недостижения КЗР были атопический дерматит в детстве ($p = 0,020$, хорошее качество) и сопутствующая ХОБЛ ($p = 0,040$, удовлетворительное качество предиктора).

Таблица 2 - Модели в группе больных ТБА с различными методами лечения

Модель	Формула для оценки вероятности благоприятного исхода	Точность модели, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	ROC-кривая для модели	Площадь под ROC-кривой	Качество распознавания модели
Модели в общей группе больных ТБА, независимо от метода лечения							
1.1	$B1.1=1/(1+2,72^{-(1,276+2,083*v1-0,971*v10+0,369*v4)});$ v1 – применение ГИБТ (0,1); v10 – атопический дерматит в детстве (0,1), v4 – кол-во обострений за предш. год, п.	71,0	56,8	83,8		0,775 (0,71-0,841)	«Хорошее»
1.2	$B1.2=1/(1+2,72^{-(0,237+2,342*v1-1,716*v10+0,858*v4-0,355*v2-0,044*v3)});$ v1 – применение ГИБТ (0,1); v10 – атопический дерматит в детстве (0,1), v4 – кол-во обострений за предш. год, п; v2 – сут. потребность в препаратах КДБА через 3 мес, п; v3 – уровень FeNO через 3 мес, ppb	81,0	80,6	81,3		0,892 (0,841-0,944)	«Очень хорошее»
Модели в группе больных ТБА, у которых применялась ГИБТ							
2.1	$B2.1=1/(1+2,72^{-(3,262+0,99*v1-0,067*v7-2,576*v3)});$ v7 – возраст, когда БА стала тяжелой; v3 – наличие атопического дерматита в детстве (0,1), v1 – количество обострений за предшествующий год (n)	84,6	94,1	50,0		0,883 (0,787-0,979)	«Очень хорошее»
2.2	$B2.2=1/(1+2,72^{-(5,337+1,607*v1-2,054*v3+3,451*v11-0,522*v8+0,062*v6)});$ v3 – Атопический дерматит в детстве (0,1), v1 – количество обострений за предш. год (n); v11 – ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл (0,1); v8 – сут. потребность в КДБА через 3 мес; v6 – ОФВ1 % должного через 3 мес.	87,1	91,7	71,4		0,940 (0,881-0,999)	«Отличное»
Модели в группе больных ТБА, у которых применялась стандартная терапия							
3.1	$B3.1=1/(1+2,72^{-(0,753+0,455*v5-0,047*v2)});$ v5 – количество обострений за предшествующий год (n); v2 – FeNO исходно, ppb	74,7	24,0	95,2		0,726 (0,617-0,835)	«Хорошее»
3.2	$B3.2=1/(1+2,72^{-(0,756+0,83*v5-1,694*v2-0,319*v6)});$ v5 – количество обострений за предш. год (n); v2 – FeNO через 3 мес, ppb., v6 – КДБА через 3 мес, п.	78,2	48,0	90,3		0,802 (0,699-0,905)	«Очень хорошее»

В **Модели 2.1** (в группе получавших биологическую терапию больных ТБА с использованием их базовых характеристик) возраст, когда БА стала тяжелой, значимо связан ($p=0,009$) с достижением КЗР через 1 год, увеличение возраста на 1 год уменьшает риск благоприятного исхода на 6,4%. **Модель 2.2** в группе больных ТБА, получавших биологическую терапию, с использованием базовых характеристик и показателей через 3 месяца лечения показала, что с достижением КРЗ было связано количество обострений ТБА за предшествующий год (n) ($p=0,019$) и доля ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл ($p=0,022$), наличие которых у пациента увеличивает риск благоприятного исхода в 31,5 раз (Таблица 2).

Модели в группе пациентов с ТБА, получавших только стандартную терапию. Предиктором достижения КЗР по снижению числа обострений было число обострений (n) за предшествующий год ($p=0,040$, удовлетворительное качество предиктора). Предикторами недостижения КЗР явились более высокие уровни FeNO (ppb) исходно и через 3 месяца ($p=0,010$, удовлетворительное качество предикторов), а также число госпитализаций в течение жизни по поводу обострений БА (n) ($p=0,030$, удовлетворительное качество) и суточная потребность в КДБА (n) через 3 месяца лечения ($p=0,050$, удовлетворительное качество). В **Модели 3.1** (стандартная терапия ТБА с использованием базовых характеристик) исходный уровень FeNO (ppb) значимо связан ($p=0,024$) с достижением КРЗ через 1 год, при этом увеличение этого показателя на 1, после учета других предикторов, уменьшает риск достижения КЗР на 4,6%. **Модель 3.2** построена в группе стандартной терапии ТБА с использованием базовых характеристик и показателей через 3 месяца лечения (Таблица 2).

Таким образом, при использовании метода пошагового включения переменных в логистической регрессии выявлено, что наиболее значимым параметром, связанным с достижением КЗР по снижению числа обострений ТБА через 12 месяцев, было количество обострений в течение предшествующего года. Данный показатель вошел во все приведенные модели, включая больных тяжелой астмой, получающих только стандартную, стандартную и дополнительную биологическую терапию, а также любой из вариантов терапии. Для пациентов с ТБА дополнительное применение ГИБТ повышает риск благоприятного исхода (т.е. достижения КЗР по снижению числа обострений) в 7,6 раз по сравнению с получающие только стандартную терапию. Использование полученных через 3 месяца показателей (функции легких, маркеров воспаления, суточной потребности в КДБА) дополнительно к исходным параметрам существенно повышает точность прогнозирования.

Тяжелая бронхиальная астма и COVID-19

Для оценки частоты возникновения и тяжести течения COVID-19 у использовавших разные варианты терапии пациентов с тяжелой астмой, а также воздействие новой коронавирусной инфекции на течение ТБА, с мая 2020 года по июнь 2022 года было проведено

ретроспективное исследование в условиях одного специализированного центра. Больные ТБА ($n=99$) в возрасте 18-81 год были разделены на 2 группы. Все пациенты получали стандартную терапию, включавшую высокие дозы ИГКС (100% случаев в обеих группах), ДДБА – 94% в 1 группе и 90% во 2-й ($p>0,05$), ДДХА – 52% и 49% ($p>0,05$), АЛТП использовались в 32% и 12% случаев, соответственно ($p<0,05$). Приверженность больных базисной терапии ИГКС в 1 и 2 группах составила 74% и 78% ($p>0,05$). У первой группы ($n=50$) дополнительно применялись препараты ГИБТ: омализумаб - 7 человек, меполизумаб – 14 человек, бенрализумаб – 12 человек и дупилумаб – 17 человек, 2-я группа ($n=49$) получала только стандартное лечение. Данные о перенесенной новой коронавирусной инфекции и вакцинации против COVID-19 получены при очных визитах и дистанционных контактах (с использованием телефона и мессенджеров). Контроль БА (АСQ-5) оценивался исходно и через 1-3 месяца после перенесенного COVID-19.

Среди больных ТБА 2/3 составили женщины, преимущественно старше 50 лет, которые переносили, в среднем, 2 обострения за последний год и имели низкие показатели функции легких (ОФВ₁ 55% должного). До инициации ГИБТ у больных 1 группы отмечалось больше обострений (2,7 и 1,7, $p<0,001$), более низкий контроль астмы АСQ-5 (3,0 и 2,3, $p<0,01$) и у них чаще имела ГЗТБА (32% и 4%, $p<0,001$), чем у пациентов 2 группы. При фенотипировании больных ТБА атопия была подтверждена у 62% в 1-й группе и у 61% - во 2-й ($p>0,05$), аспириновая астма определялась в 20% и 16% случаев ($p>0,05$), астма с ФО - у 75% и 78% ($p>0,05$), с ожирением - у 38% и 41% ($p>0,05$), сочетание БА и ХОБЛ отмечено у 24% и 33% ($p>0,05$), соответственно. В период исследования новую коронавирусную инфекцию перенесли 66% больных 1-й группы и 63% ($p>0,05$) во 2 группе. У применявших ГИБТ больных ТБА госпитализация в связи с тяжелым течением COVID-19 требовалась реже (24%), чем у пациентов, которые применяли только стандартную терапию (45%, $p<0,05$). В стационарах больным проводилась респираторная поддержка: кислородотерапию получали 21% в 1 группе и 39% - во 2-й ($p<0,05$), неинвазивную вентиляцию легких - 7% и 10% ($p>0,05$), соответственно. Искусственная вентиляция легких проводилась у 1 больного из 2 группы. Согласно КТ органов грудной клетки, частота поражения легочной ткани достигала 32% в 1 группе и 33% во 2-й ($p>0,05$); объем поражения легких составлял 13% среди больных ТБА с ГИБТ (5-60%) и 20% (2-76%) среди получавших стандартную терапию ($p>0,05$). Скончались в результате развившихся осложнений COVID-19 по одному пациенту из групп – у обоих больных (мужчин), помимо ТБА, были сопутствующая ХОБЛ, декомпенсированный сахарный диабет, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания.

Значимых отличий между применявшимися по поводу COVID-19 лекарственными препаратами между группами больных ТБА не отмечено: в 68% и 78% случаев использовалась противовирусная терапия, антибактериальная терапия – в 36% и 53%, СГКС - в 37% и 28%,

антицитокиновая терапия (тоцилизумаб и др.) – в 4% и 13% случаев ($p>0,05$). У большинства пациентов базисная терапия и ГИБТ при COVID-19 не прекращались. У 50% больных 1 группы и 32% ($p>0,05$) пациентов 2 группы после перенесенной новой коронавирусной инфекции выявлено ухудшение контроля астмы (повышение среднего балла ACQ-5 на $\geq 0,5$). Развитие тяжелых обострений ТБА при COVID-19 наблюдалось в 14% случаев больных с ГИБТ и у 25% пациентов, получавших только стандартную терапию ($p>0,05$). Вакцины против инфекции, вызванной SARS-CoV-2, получили 61% пациентов 1 группы и 66% больных из 2-й ($p>0,05$). Для первичной вакцинации пациентов преимущественно применялся препарат «Гам-КОВИД-Вак»; 3 больных использовали «ЭпиВакКорону», 1 пациент был привит вакциной «КовиВак». Для повторных вакцинаций применялся «Гам-КОВИД-Вак». Среди больных ТБА с ГИБТ новой коронавирусной инфекцией болели 60% привитых и 82% невакцинированных ($p>0,05$). В группе пациентов со стандартной терапией COVID-19 отмечен у 55% привитых и 72% не привитых ($p>0,05$). Заболеваемость SARS-CoV-2 была связана с возрастом больных ($r=0,224$, $p<0,05$), зависимостью от СГКС ($r=0,322$, $p<0,05$) и перенесенными в течение жизни болезнями легких ($r=0,213$, $p<0,05$). Отрицательная корреляция была между развитием COVID-19 и атопическим дерматитом ($r=-0,424$, $p<0,05$), пыльцевой сенсibilизацией ($r=-0,280$, $p<0,05$) и отягощенной по аллергическим заболеваниям наследственностью ($r=-0,256$, $p<0,05$). Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции коррелировало с возрастом пациентов ($r=0,452$, $p<0,05$), курением ($r=0,282$, $p<0,05$) и наличием ХОБЛ ($r=0,326$, $p<0,05$).

Соответственно, проводимая ГИБТ при ТБА не увеличивала риск возникновения COVID-19 и его тяжелого течения. Наличие зависимости от СГКС было связано с возникновением SARS-CoV-2 инфекции, но не с более тяжелым ее протеканием. После перенесенного COVID-19 у многих пациентов с ТБА ухудшился контроль и примерно у 1/5 больных развились обострения.

ВЫВОДЫ

1. При тяжелом течении бронхиальной астмы наиболее часто встречается аллергический фенотип (65%), астма с фиксированной бронхиальной обструкцией (70%), ожирением (32%), а также сочетание астмы с ХОБЛ (27%). У большинства пациентов (94%) наблюдается сочетание нескольких фенотипов заболевания.

2. Аспириновая астма (16% и 5%, $p<0,001$), гормонозависимая астма (15% и 0%, $p<0,001$), фенотип астмы с фиксированной бронхиальной обструкцией (70% и 24%, $p<0,001$), сочетание астмы и ХОБЛ (27% и 2%, $p<0,001$) при тяжелой бронхиальной астме встречаются чаще, а аллергический фенотип (65% и 86%, $p<0,001$) – реже, чем при бронхиальной астме легкого и средней тяжести течения.

3. Наиболее стабильными фенотипами тяжелой бронхиальной астмы являлись аспириновый (100%) и сочетание с хронической обструктивной болезнью легких (100%). Менее стабильны аллергическая (81%), гормонозависимая (55%) бронхиальная астма и фенотип с фиксированной бронхиальной обструкцией (86%).

4. У подавляющего числа (94%) больных тяжелой бронхиальной астмой диагностирован Т2-эндотип заболевания, при этом частота повышения его биомаркеров зависит от фенотипа.

5. У пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших в течение 5 лет иммунобиологические препараты, отмечалось стойкое достоверное снижение частоты обострений (медиана от 2,0 (2,0-3,0) до 1,0 (0,0-1,0), $p < 0,001$), улучшение контроля (ACQ-5, ср. балл от 3,00 (2,33-3,60) до 1,45 (0,80-2,14), $p < 0,001$), функции легких (ОФВ1 от 1,61 л до 1,80 л, $p < 0,05$), качества жизни (общий балл SGRQ от 53 (40-67) до 37 (24-50), $p < 0,001$), сокращение потребности в поддерживающем лечении системными глюкокортикоидами (снижение сут. дозы на $\geq 50\%$) по сравнению с больными, которым назначалась стандартная терапия (80% и 58%, $p < 0,05$).

6. В течение 5 лет наблюдения системных нежелательных реакций при введении иммунобиологических препаратов не зарегистрировано. Местные нежелательные явления (отек, гиперемия, зуд в месте инъекции) отмечены у 14% пациентов.

7. Наиболее значимым предиктором эффективности биологической терапии при тяжелой БА является большая частота обострений в течение предшествующего года. Положительная динамика функции легких, биомаркеров Т2- воспаления, снижение суточной потребности в короткодействующих β_2 -агонистах через 3 месяца после начала лечения существенно повышает точность прогнозирования успеха долгосрочной терапии.

8. У значительной части больных тяжелой бронхиальной астмой в течение года после отмены биологических препаратов уровни эозинофилов периферической крови (в 83% случаев) и FeNO (в 47% случаев) восстанавливаются до исходных значений, что предшествует ухудшению контроля симптомов и увеличению частоты обострений

9. Иммунобиологическая терапия не повышает риск развития COVID-19 (66% и 63%, $p > 0,05$) и не приводит к его более тяжелому течению (госпитализации 24% и 45%, $p < 0,05$) у больных тяжелой бронхиальной астмой. Перенесенный COVID-19 ухудшает контроль тяжелой бронхиальной астмы у значительной части больных (42%) и провоцирует развитие обострений у 20% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения эндотипов и фенотипов ТБА рекомендуется как минимум трехкратное определение уровня эозинофилов крови, общего IgE и FeNO (исходно, а также через 1 и 3 месяца стандартной терапии).

2. Пациенты, имеющие частые обострения и/или гормонозависимую тяжелую бронхиальную астму, должны направляться в специализированный центр для решения вопроса о назначении биологической терапии.

3. Эффективность иммунобиологических препаратов (контроль астмы, потребность в короткодействующих β 2-агонистах, спирометрия с бронхолитической пробой) должна оцениваться не ранее 3 месяцев после начала лечения.

4. Измерение уровней эозинофилов крови и FeNO каждые 3 месяца после отмены иммунобиологических препаратов рекомендуется для прогнозирования ухудшения течения тяжелой бронхиальной астмы.

5. Во время эпидемии COVID-19 следует продолжать лечение иммунобиологическими препаратами для предупреждения потери контроля и развития обострений тяжелой бронхиальной астмы.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Необходима дальнейшая разработка композитного пациент-ориентированного метода оценки эффективности проводимой терапии ТБА, который позволил бы лечащему врачу принимать обоснованные решения о необходимости продолжения или прекращения терапии. Представляется насущной потребность в дальнейшей верификации предикторов ответа на стандартную терапию астмы, а также на разные препараты ГИБТ. При недостаточной эффективности применяемого лечения больных ТБА препаратами ГИБП могут быть рассмотрены возможности переключения или сочетания препаратов с разным механизмом действия. Требуется исследование пациентов с ТБА, продолжающих и прекративших ГИБП, для изучения болезнь-модифицирующего действия данного вида лечения. Концепция более раннего (через 3 месяца), чем это предлагается в действующих отечественных и международных рекомендациях (через 4-6 месяцев), принятия решения об эффективности разных методов лечения ТБА, предложенная нами на основании результатов, полученных в процессе исследования, требует дальнейшего подтверждения и наблюдения за пациентами. Появляющиеся в реальной клинической практике препараты ГИБТ для лечения не Т2-астмы (Тезепелумаб и др.) могут существенно расширить возможность помощи пациентам с ТБА, которые не имеют показаний к назначению существующих препаратов.

Диагностическая неопределенность, с которой встречается врач первичного звена при постановке диагноза ТБА, особенно при сочетании у пациента нескольких сложных для диагностики и лечения фенотипов, диктует необходимость проспективного наблюдения таких лиц в условиях специализированного центра: выполнение фенотипирования и эндотипирования, принятие решения о необходимости ГИБТ и ее проведение. Большое значение имеет дальнейший

поиск и верификация маркеров воспаления, которые бы были патогенетически связаны с процессами, происходящими в ДП пациентов с ТБА, помогали при постановке диагноза и, изменяясь при разных вариантах лечения, давали представление об эффективности терапии. В то же время необходимы стабильные маркеры эндотипов, чтобы можно было начинать прецизионную терапию как можно раньше, не допуская процессов ремоделирования ДП и необратимой потери функции легких. В связи с меняющейся в настоящее время концепцией, согласно которой целью лечения БА становится состояние клинической или полной ремиссии астмы, требуется проспективное наблюдение за пациентами с ТБА, что важно для определения достижимости новых целей. Своевременная диагностика и назначенная с учетом индивидуальных особенностей пациента прецизионная терапия ТБА может способствовать снижению тяжелого социально-экономического бремени этого заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Емельянов, А.В. Безопасность комбинированной терапии сальметеролом и флутиказона пропионатом у больных бронхиальной астмой / А.В. Емельянов, **Г.Р. Сергеева** // Пульмонология. – 2009. - №5 – С. 107-112.
2. Емельянов, А.В. Бронхиальная астма: как улучшить отдаленные результаты лечения? / А.В. Емельянов, **Г.Р. Сергеева** // Consilium medicum. – 2010. – Том 12, №3. - С. 80-84.
3. Емельянов, А.В. Характеристика взаимосвязи аллергического ринита и бронхиальной астмы / А.В. Емельянов, Т.Е. Елизарова, **Г.Р. Сергеева** // Российский аллергологический журнал. - 2010. - №5. - С. 75-80.
4. Емельянов, А.В. Современная терапия бронхиальной астмы. А.В. Емельянов, **Г.Р. Сергеева**, О.В. Коровина, С.А. Собченко, А.А. Знахуренко // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. - 2010. - Том 2, №2. - С.135-142.
5. **Сергеева, Г.Р.** Курение и эффективность ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) у больных бронхиальной астмой / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов // 20 национальный конгресс по болезням органов дыхания. - Москва, 2010. - Сборник трудов конгресса. - С. 61-62.
6. **Sergeeva, G.** Body mass index and quality of life in patients with asthma / **Sergeeva, G.** Body mass index and quality of life in patients with asthma / **G. Sergeeva**, A. Emelyanov // European Respiratory Journal. – 2011. - Vol.38. - Suppl.55. – P. 694.
7. Tikhanov, D. The effect of salmeterol/fluticasone on markers of airway inflammation in patients with uncontrolled asthma / D. Tikhanov, **G. Sergeeva**, A. Emelyanov // European Respiratory Journal. – 2012. – Vol.40. - P2097.

8. **Sergeeva, G.** The effect of smoking on severity of asthma and quality of life in patients treated with inhaled corticosteroids and long-acting b2-agonist (ICS/LABA) / **G. Sergeeva, A. Emelyanov** // European Respiratory Journal. – 2012. – Vol.40. – P2198.

9. Емельянов, А.В. Современная терапия бронхиальной астмы / А.В. Емельянов, **Г.Р. Сергеева**, О.В. Коровина, С.А. Собченко, А.А. Знахуренко // Российский семейный врач. – 2012. – Том 16, №2. – С. 9-15.

10. **Сергеева, Г.Р.** Влияние курения на эффективность ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) и длительно действующих β 2-агонистов (ИГКС/ДДБА) у больных бронхиальной астмой (БА) / **Г.Р.Сергеева**, А.В.Емельянов // 22 национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Москва, 2012. – Сборник трудов конгресса. – С. 57.

11. **Sergeeva, G.** Atopy, exhaled nitric oxide and body mass index in patients with asthma / **G. Sergeeva, E. Leshenkova, L. Kozireva, S. Rebrova, A. Emelyanov** // Allergy. – 2013. – Vol.68. – Suppl 97. – P. 246-247.

12. **Сергеева, Г.Р.** Атопия, оксид азота выдыхаемого воздуха и индекс массы тела у пациентов с бронхиальной астмой / **Г.Р. Сергеева**, Е.В. Лешенкова, Л.В. Козырева, С.А. Реброва, А.В. Емельянов // Сборник трудов XXIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2013. – С. 44-45.

13. Емельянов, А.В. Тяжелая бронхиальная астма / А.В. Емельянов, **Г.Р. Сергеева**, Е.В. Лешенкова // Медицинский совет. – 2014. – №16. – С. 18-22.

14. **Sergeeva, G.** Exhaled NO, body mass index and pulmonary function tests in patients with steroid-naive asthma and allergic rhinitis /**G. Sergeeva, E. Leshenkova, S. Rebrova, A. Znakhurenko, L. Kozireva, A. Emelyanov** // Allergy. – 2014. – Vol.69. – Suppl 99. – P.148-149.

15. **Sergeeva, G.** Exacerbations in patients with chronic obstructive lung disease (COPD) and concomitant asthma / **G. Sergeeva, A. Emelyanov, O. Korovina, E. Leshenkova, A. Znakhurenko** // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol.44. – P1767.

16. **Сергеева, Г.Р.** Контроль бронхиальной астмы в Санкт-Петербурге в 2013 году / **Г.Р. Сергеева** // 24 национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Москва, 2014. – Сборник трудов конгресса. – С. 75-76.

17. **Сергеева, Г.Р.** Обострения у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с бронхиальной астмой / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, О.В. Коровина, Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко // 24 национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Москва, 2014. – Сборник трудов конгресса. – С. 376-377.

18. **Сергеева, Г.Р.** Оксид азота выдыхаемого воздуха, индекс массы тела и функция легких у ранее не получавших ингаляционные и интраназальные стероиды пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом / **Г.Р. Сергеева**, Е.В. Лешенкова, С.А. Реброва,

А.А. Знахуренко, Л.В. Козырева, А.В. Емельянов // 24 национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Москва, 2014. – Сборник трудов конгресса. - С. 61-62.

19. **Сергеева, Г.Р.** Клиническая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, О.В. Коровина, А.А. Знахуренко, Е.В. Лешенкова, Л.В. Козырева, Н. Асатиани // **Медицинский совет**. – 2015. - №16. – С.46-49.

20. **Сергеева, Г.Р.** Клинические фенотипы тяжелой бронхиальной астмы / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко, Л.В. Козырева // 25 национальный конгресс по болезням органов дыхания. - Москва, 2015. - Сборник трудов конгресса. - С. 35-35.

21. **Сергеева, Г.Р.** Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, О.В. Коровина, А.А. Знахуренко, Е.В. Лешенкова, Л.В. Козырева, Н. Асатиани. // **Терапевтический архив**. – 2015. – Том 87, №12. – С. 26-31. [**Web of Science, Scopus, PubMed**]

22. **Sergeeva, G.** Clinical phenotypes of severe asthma / **G. Sergeeva**, A. Emelyanov, E. Leshenkova, A. Znachurenko, L. Kozireva // *Allergy*. – 2015. – Vol.70. - Suppl 101. - P. 348.

23. **Sergeeva, G.** Clinical characteristics of severe and mild/ moderate asthma in Russia / **G. Sergeeva**, A. Emelyanov, E. Leshenkova, A. Znachurenko, S. Rebrova, L. Kozireva, N. Asatiani // *Allergy*. – 2016. – Vol.71. - Suppl. 102. – P. 364.

24. **Sergeeva, G.** Markers of eosinophilic airway inflammation in patients with severe and mild to moderate asthma / **G. Sergeeva**, A. Emelyanov, E. Leshenkova, A. Znachurenko, S. Rebrova, L. Kozireva, N. Asatiani // *European Respiratory Journal*. – 2016. – Vol.48. - PA1067.

25. **Сергеева, Г.Р.** Малообратимая обструкция дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко, С.А. Реброва, Л.В. Козырева, Н.З. Асатиани // 26 национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Москва, 2016. - Сборник трудов конгресса. - С. 30-31.

26. **Сергеева, Г.Р.** Клиническая характеристика пациентов с нетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой в реальной практике / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко, С.А. Реброва, Л.В. Козырева, Н.З. Асатиани // 26 национальный конгресс по болезням органов дыхания. – Москва, 2016. - Сборник трудов конгресса. - С. 28-29.

27. **Сергеева, Г.Р.** Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой, сочетающейся с хронической обструктивной болезнью легких / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, О.В. Коровина, Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко // *Российский аллергологический журнал*. – 2016. - Том 2, №3. – С. 146-147.

28. **Сергеева, Г.Р.** Маркеры эозинофильного воспаления дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко, С.А.

Реброва, Л.В. Козырева, Н.З. Асатиани // Российский аллергологический журнал. – 2016. - Том 2, №3. – С. 148-149.

29. **Сергеева, Г.Р.** Стабильность фиксированной обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / **Г.Р. Сергеева**, А.В.Емельянов, Е.В.Лешенкова, А.А.Знахуренко, С.А. Реброва, Н.З. Асатиани // Российский аллергологический журнал. - 2017. - №1. - С. 130-131.

30. **Sergeeva, G.** Stability of fixed airflow limitation in patients with asthma: 1 year follow-up / **G. Sergeeva**, A. Emelyanov, E. Leshenkova, A. Znakhurenko, S. Rebrova, N. Asatiani // European Respiratory Journal. – 2017. – Vol.50. - PA1121.

31. **Сергеева, Г.Р.** Стабильность фиксированной обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в течение 1 года проспективного наблюдения / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко, С.А. Реброва, Н.З. Асатиани // 27 национальный конгресс по болезням органов дыхания. – СПб, 2017. - Сборник трудов конгресса. - С. 35-35.

32. Асатиани, Н. Биомаркеры эозинофильного воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме / Н. Асатиани, **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов // 27 национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб, 2017. - Сборник трудов конгресса. - С. 38-39.

33. Емельянов, А.В. Актуальные вопросы лечения бронхиальной астмы / А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, **Г.Р. Сергеева** // Фарматека. – 2017. - №4. – С. 34–38.

34. Емельянов, А.В. Фармакотерапия бронхиальной астмы: современное состояние и перспективы развития / А.В. Емельянов, **Г.Р. Сергеева**, Е.В. Лешенкова, М.С. Партави // Фарматека. – 2018. - №8. – С. 58–64.

35. **Sergeeva, G.** Fixed airway obstruction in patients with severe asthma / **G. Sergeeva**, A. Emelyanov, E. Leshenkova, A. Znakhurenko, N. Asatiani // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 52. - PA3963.

36. **Sergeeva, G.** Hypersensitivity to inhalant allergen in patients with severe asthma and fixed airway obstruction / **G. Sergeeva**, A.Emelyanov, E. Leshenkova, A. Znakhurenko, N. Asatiani // Allergy. – 2018. – Vol.73. - Suppl. 105. – P. 664-665.

37. **Sergeeva, G.** Biomarkers of eosinophilic airways inflammation in patients with severe asthma: a real life study / **G. Sergeeva**, A. Emelyanov, E. Leshenkova, A. Znakhurenko // Allergy. – 2019. – Vol.74. - Suppl 106. - P. 387.

38. Асатиани, Н. Характеристика воспаления дыхательных путей у больных с различной тяжестью течения бронхиальной астмы / Н. Асатиани, А.В. Емельянов, **Г.Р. Сергеева**, М.С. Партави // XXVIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. - Москва, 2018. - Сборник трудов конгресса. - С. 42-43.

39. **Сергеева, Г.Р.** Стабильность фиксированной обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой по данным ретроспективного исследования / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко, С.А. Реброва, Н.З. Асатиани // Российский аллергологический журнал. - 2018. - Том 15, №1, часть 2. - С. 87-90.
40. **Sergeeva, G.** Asthma control in real clinical practice / **G. Sergeeva**, A. Emelyanov, E. Leshenkova, A. Znachurenko // Allergy. – 2019. – Vol.74. - Suppl 106. - P. 459.
41. **Сергеева, Г.Р.** Опыт использования меполизумаба при тяжелой бронхиальной астме / **Г.Р. Сергеева**, А.А. Знахуренко, Е.В. Лешенкова, А.В. Емельянов // Фарматека. – 2019. - №11. – С. 85–88.
42. Емельянов, А.В. Легкая бронхиальная астма: современная концепция лечения / А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, **Г.Р. Сергеева** // Медицинский совет. – 2019. - Том 15. - С. 31-38.
43. Емельянов, А.В. Актуальные вопросы лечения легкой бронхиальной астмы / А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, **Г.Р. Сергеева**, М.С.Партави // Терапия. – 2019. – Том 32, №6. – С. 139-142.
44. **Sergeeva, G.** Biomarkers of airways inflammation in patients with severe asthma in a real clinical practice / **G. Sergeeva**, A. Emelyanov, E. Leshenkova, A. Znachurenko // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol.54. - PA2609.
45. **Сергеева, Г.Р.** Биомаркеры эозинофильного воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, А.А. Знахуренко, Е.В. Лешенкова // XXIX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. - Москва, 2019. - Сборник трудов конгресса. - С. 35-36.
46. Реброва, С.А. Маркеры эозинофильного воспаления дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом / С.А. Реброва, А.В. Емельянов, **Г.Р. Сергеева**, А.А. Корнеев, М.С. Партави // XXIX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. - Москва, 2019. - Сборник трудов конгресса. - С.183-184.
47. **Сергеева, Г.Р.** Биомаркеры эозинофильного воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, А.А. Знахуренко, Е.В. Лешенкова // Российский аллергологический журнал. - 2019. - Том 16, №1, часть 2. - С.134-136.
48. Емельянов, А.В. Бронхиальная астма в пожилом и старческом возрасте: особенности диагностики и лечения / А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, **Г.Р. Сергеева** // Фарматека. - 2020. - №5. – С. 85-94.
49. Емельянов, А.В. Терапия единым ингалятором – современный подход к лечению бронхиальной астмы / А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, **Г.Р. Сергеева** / Практическая пульмонология. – 2020. - № 4. - С. 3-8.

50. **Сергеева, Г.Р.** Фиксированная обструкция дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко, Н.З. Асатиани, А.Ш. Румянцев // **Пульмонология**. – 2020. – Том 30, №3. – С. 295–304. [**Scopus**]

51. **Sergeeva, G.** Biomarkers of airways inflammation in patients with severe asthma and concomitant COPD in a real clinical practice / **G. Sergeeva**, A. Emelyanov, E. Leshenkova, A. Znakhurenko // *Allergy*. – 2020. – Vol.75. - Suppl. 109. – P. 374–375.

52. **Сергеева, Г.Р.** Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко // **Пульмонология**. – 2020. –Том 30, №4. – С.437-445. [**Scopus**]

53. **Sergeeva, G.** Markers of T2-inflammation in patients with severe asthma and concomitant COPD / **G. Sergeeva**, A. Emelyanov, E. Leshenkova, A. Znakhurenko // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 56. – 1293.

54. Mathioudakis, A.G. The DisEntangling Chronic Obstructive pulmonary Disease Exacerbations clinical trials NETwork (DECODE-NET): rationale and vision / A.G. Mathioudakis, P. Sivapalan, A. Papi, J. Vestbo on behalf of the DECODE-NET (DisEntangling Chronic Obstructive pulmonary Disease Exacerbations clinical trials NETwork), Investigators: F. Abroug, A. Agusti, A. Attaway, P. Bakke, I. Barjaktarevic, K. Bartziokas, B. Beghè, S.P. Bhatt, A. Bikov, T. Bradbury, G. Brusselle, R. Burkes, C. Cadus, M. Contoli, A. Corlateanu, O. Corlateanu, G. Criner, B. Csoma, V. Dean, P. Diaz, M.T. Dransfield, C. Echevarria, J. Eklöf, A. Emelyanov, R. Faner, G.F. Romero, N. Gaeckle, Z. Hammouda, M.K. Han, N.S. Hill, P. Horvath, A. Huerta, A. Iyer, M. Jacobs, C. Jenkins, J. Jensen, G. Joos, O. Kharevich, K. Kostikas, J.A. Krishnan, S. LaBedz, D. Lafon, E. Lapteva, Z. Lazar, J.D. Leuppi, C. Liddle, J. Linnell, A. López-Giraldo, F.D. Martinez, F.J. Martinez, A.G. Mathioudakis, V. McDonald, T. Mkorombindo, M. Moy, R. Nielsen, A. Papi, R. Panos, T. Parekh, I. Pavord, V. Pinto-Plata, R.M. Reed, J. Rommes, I. Saraiva, **G. Sergeeva**, F.C. Sciurba, D. Singh, P. Sivapalan, D. Stolz, C. Strange, H. Wang, F. Wen, J. Vestbo, J.M. Wells, P.R. Williamson, J. Yorke. The DisEntangling Chronic Obstructive pulmonary Disease Exacerbations clinical trials NETwork (DECODE-NET): rationale and vision. // *Eur Respir J*. –2020. –Vol.56. -2000627. EDITORIAL DECODE-NET.

55. Mathioudakis, A.G. Core outcome set for the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the COSAECOPD ERS Task Force study protocol / A.G Mathioudakis , F. Abroug, A. Agusti , P. Bakke, K. Bartziokas, B. Beghe, A. Bikov, T. Bradbury, G. Brusselle, C. Cadus, C. Coleman, M. Contoli, A. Corlateanu, O. Corlateanu, G. Criner, B. Csoma, A. Emelyanov, R. Faner, G.F. Romero, Z. Hammouda, P. Horváth, A.G. Huerta, M. Jacobs, C. Jenkins, G. Joos, O. Kharevich, K. Kostikas, E. Lapteva, Z. Lazar, J.D Leuppi, C. Liddle, A.López-Giraldo, V.M McDonald, R. Nielsen, A. Papi, I. Saraiva, **G. Sergeeva**, A. Sioutkou, P. Sivapalan, E. Stovold, H.

Wang, F. Wen, J. Yorke, P.R Williamson, J. Vestbo, J.-U. Jensen // ERJ Open Res. – 2020. - Vol. 6, №3. - 00193-2020.

56. **Сергеева, Г.Р.** Динамика маркеров Т2-воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой при лечении моноклональными антителами в условиях реальной клинической практики / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, А.А. Знахуренко, Е.В. Лешенкова // XXX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания с международным участием. - Москва, 2020. - Сборник трудов конгресса. - С. 21-21.

57. **Сергеева, Г.Р.** Частота обострений и функция легких у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой при лечении препаратами моноклональных антител / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, А.А. Знахуренко, Е.В. Лешенкова // XXX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания с международным участием. - Москва, 2020. - Сборник трудов конгресса. - С. 21-22.

58. **Сергеева, Г.Р.** Опыт применения дупилумаба при лечении тяжелой бронхиальной астмы: клинический пример / **Г.Р. Сергеева**, И.В. Цуканова, Т.В. Демьянова, А.В. Емельянов // Фарматека. – 2021. – Том 28. – № 10. – С. 124-128.

59. **Sergeeva, G.** Characteristics of patients with severe uncontrolled asthma treated or not treated by biologicals in a real clinical practice / **G. Sergeeva**, A. Emelyanov, E. Leshenkova, A. Znakhurenko // Allergy. – 2021. – Vol. 76 (Suppl.110). – P.139.

60. **Sergeeva, G.** Change of T2-markers in patients with severe uncontrolled asthma treated by monoclonal antibodies: 1 yr follow up / **G. Sergeeva**, A. Emelyanov, E. Leshenkova, A. Znakhurenko // European Respiratory Journal. – 2021. – Vol. 58. - PA1136.

61. **Сергеева, Г.Р.** Предикторы эффективности лечения препаратами моноклональных антител у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, А.А. Знахуренко, Е.В. Лешенкова // XXXI Национальный Конгресс по болезням органов дыхания с международным участием. - Москва, 2021. - Сборник трудов конгресса. - С. 22.

62. Mathioudakis, A.G. ERS statement: a core outcome set for clinical trials evaluating the management of COPD exacerbations / A.G. Mathioudakis, F. Abroug, A. Agusti, S. Ananth, P. Bakke, K. Bartzioakas, B. Beghe, A. Bikov, T. Bradbury, G. Brusselle, C. Cadus, C. Coleman, M. Contoli, A. Corlateanu, O. Corlateanu, G.J. Criner, B. Csoma, A. Emelyanov, R. Faner, G. Fernandez Romero, Z. Hammouda, P. Horváth, A. Huerta Garcia, M. Jacobs, C. Jenkins, G. Joos, O. Kharevich, K. Kostikas, E. Lapteva, Z. Lazar, J.D. Leuppi, C. Liddle, J. Linnell, A. López-Giraldo, V.M. McDonald, R. Nielsen, A. Papi, I. Saraiva, **G. Sergeeva**, A. Sioutkou, P. Sivapalan, E. Stovold, H. Wang, F. Wen, J. Yorke, P.R. Williamson, J. Vestbo, J.U. Jensen; DECODE-NET. // Eur Respir J. – 2022. - Vol. 59, №5. - 2102006.

63. Емельянов, А.В. Актуальные вопросы лечения бронхиальной астмы / А.В. Емельянов, Е.В.Лешенкова, **Г.Р.Сергеева**, И.В.Цуканова //Терапия. – 2022. –Том 53, №1 – С. 133-141.

64. **Сергеева, Г.Р.** Фиксированная обструкция дыхательных путей и эффективность лечения больных тяжелой бронхиальной астмой препаратами моноклональных антител / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, А.А. Знахуренко, Е.В. Лешенкова // XXXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания с международным участием. - Москва, 2022. - Сборник трудов конгресса. - С. 16-17.

65. **Сергеева, Г.Р.** Тяжелая бронхиальная астма и COVID-19 в реальной клинической практике / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, И.В. Цуканова, Е.В. Лешенкова, А.А. Знахуренко // **Иммунология**. – 2023. - Том 44, №1. – С. 63–71. [**Scopus**]

66. **Сергеева, Г.Р.** Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и сопутствующим полипозом носа в реальной клинической практике / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, А.А. Знахуренко, Е.В. Лешенкова // XXXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания с международным участием. - Москва, 2023. - Сборник трудов конгресса. - С. 18-19.

67. **Сергеева, Г.Р.** Контроль и маркеры Т2-воспаления дыхательных путей у пациентов тяжелой бронхиальной астмой (БА) после отмены иммунобиологических препаратов / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова, И.В. Цуканова А.А. Знахуренко // XXXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания с международным участием. - Москва, 2023. - Сборник трудов конгресса. - С. 19-20.

68. **Sergeeva, G.** Stability of allergen-driven severe asthma: a real life 5-year follow-up study / **G. Sergeeva**, A. Emelyanov, E. Leshenkova, A. Znakhurenko // *Allergy*. – 2023. - Vol. 78. - Suppl. 111(3). - 716.

69. Rebrova, S. Markers of eosinophilic airway inflammation in patients with asthma and allergic rhinitis / S. Rebrova, A. Emelyanov, **G. Sergeeva**, A. Korneenkov // **Allergy Asthma Proc.** – 2024. - Vol. 45, №1. – e9-13. [**Web of Science, Scopus, PubMed**]

70. Емельянов, А.В. Динамика маркеров Т2-воспаления в процессе лечения у больных тяжелой бронхиальной астмой // А.В. Емельянов, **Г.Р. Сергеева** // **Современные проблемы науки и образования**. – 2024. – № 4. – С.47.

71. **Сергеева, Г.Р.** Эффективность биологической терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой при сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / **Г.Р. Сергеева** // **Современные проблемы науки и образования**. - 2024. - № 4. – С.30.

72. **Сергеева, Г.Р.** Фенотипы и эндотипы тяжелой бронхиальной астмы / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов // **Медицинский совет**. – 2024. - № 20. - С. 52–59. [**Scopus**]

73. **Сергеева, Г.Р.** Стабильность фенотипов тяжелой бронхиальной астмы / Г.Р. Сергеева, А.В. Емельянов // **Медицинский совет.** – 2024. - № 20. - С. 60-68. [**Scopus**]

74. **Сергеева, Г.Р.** Предикторы эффективности иммунобиологических препаратов у больных тяжелой бронхиальной астмой / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов // **Современные проблемы науки и образования.** – 2024. – № 6. – 33753.

75. **Сергеева, Г.Р.** Эффективность и безопасность иммунобиологических препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике / **Г.Р. Сергеева**, А.В. Емельянов // **Терапевтический архив.** – 2024. - Том 96, №3. – С. 240–245. [**Web of Science, Scopus, PubMed**]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТП - антилейкотриеновые препараты	ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова
АР – аллергический ринит	– Северо-Западный медицинский
БА – бронхиальная астма	университет имени И.И. Мечникова (г.
ГЗТБА - гормонозависимая тяжелая	Санкт-Петербург)
бронхиальная астма	ФЖЕЛ – форсированная жизненная
ГНЗТБА - гормонезависимая тяжелая	емкость легких
бронхиальная астма	ФО – фиксированная обструкция
ГИБТ – генно-инженерная биологическая	ХОБЛ – хроническая обструктивная
терапия	болезнь легких
ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная	ЭОЗ – эозинофилы периферической крови
болезнь	АСQ-5 – Asthma Control Questionnaire-5 -
ДДБА - длительно действующие β-	русскаяязычная версия вопросника для
агонисты	оценки контроля астмы, содержащая 5
ДДХЛ – длительно действующие	вопросов
холинолитики	ATS - American Thoracic Society -
ДИ – доверительный интервал	Американское торакальное общество
ДП – дыхательные пути	COVID-19 - COronaVirus Disease 2019,
ИГКС – ингаляционные	заболевание, вызванное вирусом SARS-
глюкокортикостероиды	CoV2
ИКЧ - индекс курящего человека	ERS - European Respiratory Society -
ИМТ – индекс массы тела	Европейское респираторное общество
ИЛ — интерлейкин	FeNO – Fractional exhaled nitric oxide -
КДБА – короткодействующие β2-	фракционный оксид азота выдыхаемого
агонисты	воздуха
КЖ – качество жизни	IgE - иммуноглобулин класса E
КЗР – клинически значимая разница	GINA - Global Initiative for asthma -
КИ – клинические исследования	Глобальная стратегия лечения и
МАТ – моноклональные антитела	профилактики бронхиальной астмы
МОС ₅₀ - максимальная объемная скорость	GOLD – Global Initiative for Chronic
выдоха на уровне выдоха 50 % ФЖЕЛ	Obstructive Lung Disease - глобальная

ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду	инициатива по борьбе с хронической обструктивной болезнью легких
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ – отношение ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	SGRQ - St. George's Respiratory
ОШ – отношение шансов	Questionnaire – русскоязычная версия
РФ – Российская Федерация	вопросника госпиталя Святого Георгия
СГКС – системные	для оценки дыхательной функции
глюкокортикостероиды	
ТБА – тяжелая бронхиальная астма	