

Возможности экстрамелкодисперсной комбинации беклометазона дипропионата/гликопиррония бромида/формотерола фумарата в терапии тяжелой бронхиальной астмы

И.Н. Трофименко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>, tin11@mail.ru

А.Ф. Иванов¹, <https://orcid.org/0000-0003-3702-9635>, afivanov@rambler.ru

М.С. Нашатырева², <https://orcid.org/0000-0003-4340-4278>, volga-89@list.ru

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; 664049, Россия, Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100

² Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

Резюме

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) остается сложной клинической проблемой, ассоциированной со значительным бременем заболевания, частыми обострениями и снижением качества жизни. Несмотря на современные возможности контролирующей ингаляционной терапии высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с бета-2-агонистами длительного действия (ДДБА), у значительной части пациентов с ТБА контроля над заболеванием достигнуть не удастся. В течение последнего десятилетия произошел кардинальный пересмотр роли тройной ингаляционной терапии, включающей ИГКС, ДДБА и антихолинергический препарат длительного действия (ДДАХ). Систематический поиск проведен в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Medline. Данные рандомизированных контролируемых исследований, метаанализов и реальной клинической практики показывают, что тройная терапия экстрамелкодисперсной комбинацией беклометазона дипропионата, гликопиррония бромида и формотерола фумарата (БДП/ГБ/Фор) способствует существенному улучшению течения БА, достоверно чаще приводит к нормализации ограничения воздушного потока у пациентов с астмой по сравнению с двойной терапией ИГКС/ДДБА, уменьшая выраженность легочной гиперинфляции, что ассоциируется с улучшением контроля БА и качества жизни, а также снижением риска обострений. Важным аспектом лечения ТБА является определение того, может ли тройная терапия отсрочить необходимость назначения биологических препаратов при неконтролируемой ТБА. Анализ проведенных исследований показывает, что тройная экстрамелкодисперсная комбинация БДП/ГБ/Фор не только улучшает функцию легких и снижает риск обострений, но и воздействует на воспаление, ремоделирование дыхательных путей (ДП), снижая выраженность дисфункции малых ДП и потребность в назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при ТБА. Если изначально тройная комбинация рассматривалась как опция выбора перед назначением ГИБП, то данные современных исследований и пересмотр международных рекомендаций Global Initiative for Asthma (GINA) позиционируют ее как необходимый и рациональный шаг для абсолютного большинства пациентов с ТБА.

Ключевые слова: тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма, тройная ингаляционная терапия, ИГКС/ДДБА/ДДАХ, дисфункция малых дыхательных путей, фиксированная бронхиальная обструкция, воспаление дыхательных путей

Для цитирования: Трофименко ИН, Иванов АФ, Нашатырева МС. Возможности экстрамелкодисперсной комбинации беклометазона дипропионата/гликопиррония бромида/формотерола фумарата в терапии тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2026;20(9):10–17. <https://doi.org/10.21518/ms2026-121>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Potential for the extrafine combination of beclomethasone dipropionate, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate in the treatment of severe bronchial asthma

Irina N. Trofimenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2742-3794>, tin11@mail.ru

Aleksandr F. Ivanov¹, <https://orcid.org/0000-0003-3702-9635>, afivanov@rambler.ru

Maria S. Nashatyreva², <https://orcid.org/0000-0003-4340-4278>, volga-89@list.ru

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 100, Microdistrict Yubileyny, Irkutsk, 664049, Russia

² Irkutsk State Medical University; 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia

Abstract

Severe bronchial asthma (SBA) remains a challenging clinical problem associated with a significant disease burden, frequent exacerbations, and a worsened quality of life. Despite modern inhaled therapy options, including high doses of inhaled glucocorticosteroids (ICS) in combination with long-acting beta-2 agonists (LABAs), a large number of patients remain inadequately controlled. In recent years, one therapeutic advance in severe asthma has been the introduction of triple-inhaler therapy combining ICS, long-acting beta-agonists (LABAs), and long-acting muscarinic antagonists (LAMAs). An important question in the management of severe asthma is whether triple therapy can delay or eliminate the need for biological agents. A systematic search was performed in the electronic databases PubMed, Web of Science, and Medline. The findings revealed that extrafine beclomethasone –

formoterol – glycopyrronium significantly improved lung function, reduced the risk of asthma worsening and the occurrence of exacerbations, and allowed patients to achieve sustained disease control without biological therapy. This was accompanied by significant improvements in symptoms, small airway function, and peripheral inflammation. Consequently, the inhaled triple combination ICS/LABA/LAMA may be considered a first-line treatment strategy for severe asthma, with the potential to enhance disease management and postpone the need for initiating biologic agents.

Keywords: severe uncontrolled asthma, triple inhalation therapy, ICS/LABA/LAMA, small airway dysfunction, fixed airflow obstruction, airway inflammation

For citation: Trofimenko IN, Ivanov AF, Nashatyreva MS. Potential for the extrafine combination of beclomethasone dipropionate, glycopyrronium bromide and formoterol fumarate in the treatment of severe bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2026;20(9):10–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-121>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) остается глобальной проблемой здравоохранения, затрагивающей сотни миллионов людей во всем мире [1]. Долгосрочные терапевтические цели астмы по-прежнему включают достижение контроля симптомов, снижение обострений и будущего риска смертности, связанного с астмой, а также предотвращение стойкого ограничения воздушного потока и побочных эффектов лечения¹ [2].

Несмотря на современные возможности контролирующей ингаляционной терапии, у значительной части пациентов с БА, независимо от степени тяжести, полного контроля над заболеванием не удается достигнуть [3–5]. Важно отметить, что при легкой астме это в большей степени обусловлено факторами, связанными с пациентом, – недостаточной приверженностью к назначенной терапии, тогда как при ТБА, когда пациент находится на 4–5-й ступени терапии, это дополняется другими факторами, связанными с заболеванием [5–8]. Среди таких факторов рассматривают дисфункцию малых дыхательных путей (ДМДП), относительную нечувствительность к ингаляционным глюкокортикоидам (ИГКС), нейтрофильный характер воспаления, а также целый ряд сопутствующих заболеваний, таких как хронический риносинусит, в т. ч. с полипозом, ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисбактериоз, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, и внешние воздействия, включая аллергены, профессиональные сенсибилизаторы и ингаляционное воздействие продуктов горения и нагревания [8–12]. Подобная категоризация факторов крайне важна в практике врача, поскольку определяет необходимость дифференциации трудноконтролируемой и истинной тяжелой БА. Трудноконтролируемая астма – это гетерогенное понятие, которое включает БА, неконтролируемую, несмотря на терапию 4-й или 5-й ступени, из-за потенциально модифицируемых факторов, поиск и устранение/коррекция которых часто позволяет достичь контроля без эскалации фармакологической терапии. Истинная ТБА, затрагивающая примерно 5–10% от общей популяции больных астмой, подразумевает сохранение неконтролируемого течения при исключении модифицируемых факторов трудноконтролируемой БА и является причиной непропорционально высокой доли затрат в здравоохранении и риска неблагоприятных исходов [13, 14]. Результаты исследований по прогнозированию бремени

астмы на ближайшие 20 лет показывают, что 52% всех прямых и косвенных затрат системы здравоохранения будет связано с неконтролируемой астмой [15]. У ряда пациентов, даже на фоне комбинированной терапии высокими дозами ИГКС с бета-2-агонистами длительного действия (ИГКС/ДДБА), сохраняется неконтролируемое течение заболевания, характеризующееся обострениями и формированием фиксированной бронхиальной обструкции [16]. В течение последнего десятилетия произошел кардинальный пересмотр роли тройной ингаляционной терапии, включающей ИГКС, ДДБА и антихолинергический препарат длительного действия (ДДАХ). Если изначально такая комбинация рассматривалась опционально перед назначением биологической терапии, то данные современных исследований и пересмотр международных рекомендаций Global Initiative for Asthma (GINA) позиционируют ее как необходимый и патогенетически ориентированный шаг для значительной части пациентов с ТБА² [17].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

БА традиционно рассматривается как хроническое воспалительное мультифакторное заболевание дыхательных путей (ДП), в основе которого лежит иммунопатологический ответ. Кроме того, в последние десятилетия накоплены убедительные доказательства значительного влияния дисрегуляции автономной нервной системы, в частности повышения холинергического тонуса в патогенезе и клинических проявлений БА [9, 18, 19].

Парасимпатическая нервная система играет важную роль в модуляции тонуса гладкой мускулатуры и регуляции продукции бронхиального секрета [20]. Ацетилхолин (АХ), являясь преобладающим парасимпатическим нейротрансмиттером, высвобождается из нейронов и ненейронных клеток ДП. Связывание АХ с мускариновыми рецепторами (МАХР) запускает каскад эффектов, лежащих в основе патофизиологии астмы, включая бронхоспазм, повышенную секрецию слизи и воспаление ДП [21]. Три типа (M_1 , M_2 и M_3) МАХР экспрессируются почти всеми типами клеток ДП и легочной ткани, включая гладкую мускулатуру бронхов [22]. Рецепторы M_1 в основном локализованы в парасимпатических ганглиях ДП, они облегчают нейротрансмиссию и, таким образом, усиливают эффект АХ. Рецепторы

¹ Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2025. Available at: <https://ginasthma.org/reports/>.

² Там же.

M_2 локализованы на холинергических нервных окончаниях и действуют как ингибиторы обратной связи АХ, противодействуя расслаблению бронхов. Рецепторы M_3 локализованы на гладкой мускулатуре ДП и опосредуют бронхоконстрикцию и секрецию слизи [20, 23].

Воспаление ДП при астме приводит к увеличению обнажения сенсорных нервных окончаний, стимуляции сенсорных нервов, высвобождению ганглионарного и постганглионарного АХ и ослаблению функции самоингибирующегося рецептора M_2 [18]. При этом сама бронхоконстрикция повышает бронхиальную гиперреактивность, усиливая реакцию на различные триггеры [22, 24].

ДДАХ избирательно блокирует M_1 и M_3 МАХР, уменьшая сокращение гладкой мускулатуры ДП и способствуя бронходилатации [18]. Известные данные о синергизме ДДАХ с ИГКС и ДДБА определяют клиническую основу применения тройной ингаляционной терапии у больных БА [25]. Было показано, что ИГКС способствуют увеличению экспрессии M_2 -рецепторов и снижают чувствительность гладкой мускулатуры ДП к АХ [22, 26]. ДДАХ уменьшают высвобождение АХ и усиливают деградацию АХ холинэстеразами, тем самым снижая активность M_2 и M_3 МАХР в гладкой мускулатуре ДП [23].

Важно отметить, что ремоделирование ДП, сопровождающееся структурными изменениями, такими как метаплазия бокаловидных клеток, утолщение гладких мышц ДП и отложение внеклеточного матрикса, также находится под влиянием холинергической системы. Кроме того, нейрональная пластичность – способность нервной системы изменять структуру и функцию в ответ на внутренние и внешние стимулы – может проявляться при астме через увеличение плотности парасимпатических ганглиев с последующим увеличением высвобождения АХ и усилением холинергического бронхоконстрикторного тонуса [10].

Применение ДДАХ при астме подтверждается синергическим взаимодействием с ИГКС/ДДБА, что усиливает бронходилатацию [18, 25, 27]. При этом дополнительные небронходилатационные эффекты по влиянию на ремоделирование ДП и гиперсекрецию слизи потенциально способствуют улучшению течения астмы, особенно у пациентов с фенотипом, характеризующимся частыми обострениями, сниженной легочной функцией и значительной обратимостью обструкции ДП [23, 28]. Учитывая разнообразные эффекты АХ в патофизиологии астмы, ингибирование действия АХ на мускариновые рецепторы с помощью ДДАХ представляется клинически значимой фармакологической мишенью и рационально интегрируется в лечение астмы в качестве дополнительной терапии больных тяжелой БА [29, 30].

ЭВОЛЮЦИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ОТ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

За последнее десятилетие накоплены убедительные доказательства преимущества эффективности тройной ингаляционной терапии у больных неконтролируемой БА. Исследования эффективности фиксированных тройных

комбинаций подтверждают предыдущие данные о преимуществах тройной терапии и представляют дополнительные доказательства в пользу использования ДДАХ при астме. Так, результаты крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), таких как CAPTAIN, ARGON, IRIDIUM, TRIMARAN и TRIGGER, которые напрямую сравнивали эффективность и безопасность тройной терапии (ИГКС/ДДБА/ДДАХ) с двойной (ИГКС/ДДБА) у различных популяций пациентов с астмой, свидетельствуют о том, что добавление ДДАХ к терапии ИГКС/ДДБА у пациентов с неконтролируемой астмой приводит к существенному улучшению течения заболевания без увеличения риска нежелательных явлений [31–34].

Все перечисленные исследования продемонстрировали улучшение показателей легочной функции при добавлении ДДАХ к комбинации ИГКС/ДДБА по сравнению с двойной терапией ИГКС/ДДБА. В частности, исследования TRIMARAN и TRIGGER показали, что добавление гликопиррония к комбинации беклометазона дипропионата и формотерола (БДП/Фор) у пациентов с неконтролируемой ТБА приводит к значительному улучшению функции легких, уменьшению доли пациентов с фиксированной бронхиальной обструкцией и сопровождается снижением частоты обострений БА. Так, в группе тройной фиксированной комбинации беклометазона дипропионата, гликопиррония бромид и формотерола (БДП/ГБ/Фор) на 26-й нед. преддозовый показатель объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) увеличился на 57 мл (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 15–99; $p = 0,008$) и на 73 мл (95% ДИ 26–120; $p = 0,0025$) в исследованиях TRIMARAN и TRIGGER соответственно. Улучшение показателей легочной функции сопровождалось и более выраженным снижением частоты умеренных и тяжелых обострений астмы: на 15% – в исследовании TRIMARAN (rate ratio (RR) 0,85, 95% ДИ 0,73–0,99; $p = 0,033$). Аналогичная тенденция снижения частоты обострений на 12% (RR 0,88, 95% ДИ 0,75–1,03; $p = 0,11$) – в исследовании TRIGGER по сравнению с группой лечения БДП/Фор [32].

Кроме того, результаты исследований TRIMARAN и TRIGGER показали, что тройная экстрамелкодисперсная ингаляционная терапия БДП/ГБ/Фор сопровождается не только увеличением $ОФВ_1$, но и способствует устранению фиксированной бронхиальной обструкции у значительно большей доли пациентов по сравнению с двойной терапией БДП/Фор. При включении пациентов в эти исследования у большинства больных (62,8–66,8%) на момент скрининга сохранялась фиксированная бронхиальная обструкция (постбронходилатационное значение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$)), несмотря на терапию ИГКС/ДДБА. Ретроспективный анализ исследований TRIMARAN и TRIGGER показал, что перевод пациентов на тройную терапию способствовал увеличению соотношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ > 0,7$ у большего количества больных в сравнении с двойной терапией. Доля таких больных была выше в обоих исследованиях и составила, по сравнению с комбинацией ИГКС/ДДБА в исследовании TRIMARAN, 44,1% против 33,1% ($p = 0,003$), в исследовании TRIGGER – 40,1% в сравнении с 26,0% ($p < 0,001$) [35].

При определении детерминант выраженности терапевтического ответа на терапию БДП/ГБ/Фор было отмечено, что высокая обратимость бронхиальной обструкции (более 400 мл) демонстрирует преимущество клинической эффективности при применении БДП/ГБ/Фор по сравнению с БДП/Фор со значительным снижением частоты умеренных и тяжелых обострений на 25% и 22% в исследованиях TRIMARAN и TRIGGER соответственно, что подтверждается данными объединенного анализа, который показал снижение частоты тяжелых обострений на 27% [36].

Кроме того, оценка сравнительной эффективности БДП/ГБ/Фор и БДП/Фор демонстрирует неоднозначные данные по влиянию на легочную функцию в зависимости от уровня эозинофилов крови. Так, было отмечено более выраженное влияние тройной терапии на параметры легочной функции в исследовании TRIMARAN у пациентов с уровнем эозинофилов крови ≤ 300 клеток/мкл, тогда как в исследовании TRIGGER уровень эозинофилов не оказывал существенного влияния на различия динамики легочной функции при сравнении двойной и тройной терапии неконтролируемой БА. При сравнении эффективности терапии БДП/ГБ/Фор и БДП/Фор по снижению обострений БА в зависимости от уровня эозинофилов крови не продемонстрировано существенного влияния ДДАХ на различия частоты среднетяжелых и тяжелых обострений БА, что соответствует данным других исследователей [22, 36, 37].

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с БА существует вариабельность сезонности обострений, и зимние месяцы с низкой температурой воздуха коррелируют с более высокой частотой обострений астмы [38]. Данные ретроспективного анализа TRIMARAN и TRIGGER демонстрируют существенные преимущества экстрамелкодисперсного БДП/ГБ/Фор в снижении риска обострений БА в зимнее время года по сравнению с БДП/Фор. Так, добавление гликопиррония сопровождалось снижением частоты обострений неконтролируемой БА в зимние месяцы на 20,3% по сравнению с применением только ИГКС/ДДБА ($p = 0,0008$), тогда как снижение частоты обострений в другие сезоны было менее выраженным и варьировало от 8,6 до 12,0% [39].

Данные метаанализов также подтверждают преимущества влияния тройной терапии на легочную функцию, что сопровождается улучшением контроля астмы по сравнению с ИГКС/ДДБА, а также превосходство тройной терапии над двойной по предотвращению тяжелых и умеренно тяжелых обострений у пациентов с неконтролируемой БА [40, 41].

Об эффективности экстрамелкодисперсной комбинации БДП/ГБ/Фор свидетельствуют данные, представленные в реальной клинической практике [42–44]. Проведенные в настоящее время исследования показывают, что тройная ингаляционная терапия БА может не только улучшать показатели бронхиальной проходимости, но и снижать легочную гиперинфляцию, способствуя уменьшению нагрузки на главную дыхательную мышцу – диафрагму. В проспективном обсервационном исследовании с участием 21 пациента с диагнозом неконтролируемой астмы, несмотря на терапию высокими дозами ИГКС/ДДБА, показано, что при переводе

пациентов на тройную терапию экстрамелкодисперсной комбинацией БДП/ГБ/Фор значительно улучшались показатели легочной функции. В частности, через три месяца терапии $ОФВ_1$ увеличивался в среднем с 57,75 до 75,10% ($p < 0,001$), а остаточный объем легких (ООЛ) снижался с 130,10 до 92,55% ($p < 0,001$), что сопровождалось снижением нагрузки на диафрагму при ультразвуковом исследовании. Так, при сравнении динамики за 3 мес. терапии отмечалось снижение фракции утолщения диафрагмы с 63,86 до 40,29% ($p < 0,01$), что свидетельствует об уменьшении нагрузки на основную дыхательную мышцу. Положительная функциональная динамика сопровождалась улучшением контроля над заболеванием в среднем на 5,6 балла ($p < 0,001$) по вопроснику Asthma Control Test (ACT) [42]. Аналогичные данные представлены в другом исследовании, где также показано, что перевод пациентов с неконтролируемой ТБА, получающих высокие дозы ИГКС в комбинации с бронходилататорами и/или антилейкотриеновыми препаратами, на терапию экстрамелкодисперсной комбинацией БДП/ГБ/Фор сопровождается улучшением контроля астмы по вопроснику АСТ с $14,5 \pm 5,6$ балла при включении в исследование до $19,0 \pm 5,3$ балла ($p < 0,01$) через 3 мес. терапии. Положительная клиническая динамика также характеризовалась улучшением параметров легочной функции в виде снижения соотношения ООЛ к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) с $53,1 \pm 13,8$ до $42,8 \pm 16,1$ ($p < 0,05$), что коррелировало с улучшением вентиляции, газообмена и уменьшением тяжести симптомов [43].

Данные анализа крупнейшего на сегодняшний день многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования TriMaximize, оценивающего эффективность экстрамелкодисперсной комбинации БДП/ГБ/Фор с участием 1 445 пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА в реальной практике, демонстрируют существенное улучшение уровня контроля над астмой и качества жизни (КЖ) при переводе пациентов на БДП/ГБ/Фор в течение 12 мес. терапии и у части пациентов до 36 мес. наблюдения [44]. На момент включения в исследование более 90% больных получали фиксированную терапию ИГКС/ДДБА или свободную комбинацию ИГКС/ДДБА/ДДАХ. При включении пациентов в исследование средний показатель по вопроснику АСТ составил $14,9 \pm 4,8$ балла. При терапевтическом переключении на экстрамелкодисперсную комбинацию БДП/ГБ/Фор доля пациентов с контролируемой БА увеличивалась на протяжении всего периода исследования. В целом 60,8% пациентов достигли или превысили показатель минимального клинически значимого изменения (MCID) в 3 балла по шкале АСТ через 12 мес. и 67,9% – к 36-му мес. наблюдения. Средние изменения показателя АСТ по сравнению с исходным уровнем составили $3,9 \pm 4,9$ ($p < 0,0001$) через 12 мес. и $4,8 \pm 4,7$ ($p < 0,0001$) – через 36 мес. Улучшение контроля БА сопровождалось улучшением КЖ, оцененного по вопроснику Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (Mini-AQLQ). Средние изменения по сравнению с исходным уровнем соответствовали или превышали минимально клинически значимое изменение (MCID) в 0,5 балла и составили $0,7 \pm 1,0$ балла через 12 мес. и $0,9 \pm 1,0$ балла к 36-му мес., что свидетельствует о благоприятном ответе на лечение, сохраняющемся на

протяжении как минимум трех лет. Кроме того, при переводе пациентов на экстрамелкодисперсную комбинацию БДП/ГБ/Фор существенно снизилась частота обострений, зависимость от системных глюкокортикостероидов (СГКС) и препаратов для купирования приступов. Так, за 12 мес. до начала лечения БДП/ГБ/Фор у 85,0% и 27,1% пациентов наблюдалось как минимум одно среднетяжелое и тяжелое обострение соответственно. В течение первого года исследования обострения БА встречались значительно реже и составили 9,6% случаев среднетяжелых и 9,3% тяжелых обострений ($p < 0,0001$ в обоих случаях). Еще меньше пациентов перенесли обострение на второй и третий год наблюдения (7,9% – среднетяжелые и 3,2% – тяжелые обострения). Снижение частоты обострений БА сопровождалось уменьшением потребности в СГКС. В частности, доля пациентов, использующих СГКС, уменьшилась от исходных 33,2% до 12,4% и 13,7% на фоне терапии БДП/ГБ/Фор через 12 и 36 мес. соответственно. Количество принятых доз препаратов для купирования приступов (ингаляций/неделю) статистически значимо снизилось с 6,1 на исходном уровне до 3,6 и 3,8 через 12 мес. ($p < 0,0001$) и 36 мес. ($p = 0,0393$) соответственно. Клиническое улучшение течения БА сопровождалось статистически значимым улучшением параметров спирометрии и бодиплетизмографии. В частности, улучшение объема форсированного выдоха за 1 сек к 12-му мес. терапии превысило клинически значимое улучшение (100 мл) и составило 142 мл ($p < 0,0001$) [44].

Таким образом, данные РКИ, метаанализов и исследований реальной клинической практики показывают, что тройная терапия экстрамелкодисперсной комбинацией БДП/ГБ/Фор способствует существенному улучшению течения БА, достоверно чаще приводит к нормализации ограничения воздушного потока у пациентов с астмой по сравнению с двойной терапией ИГКС/ДДБА, уменьшая выраженность легочной гиперинфляции, что ассоциируется с улучшением контроля БА и КЖ, а также снижением риска обострений, особенно в зимний сезон, что крайне важно для большинства регионов Российской Федерации.

ОПТИМИЗАЦИЯ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ КАК СПОСОБ ОТСРОЧИТЬ НАЗНАЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АСТМЕ

Важным аспектом лечения астмы является определение того, может ли тройная терапия отсрочить необходимость назначения биологических препаратов при неконтролируемой ТБА [17]. В настоящее время накапливаются исследования, которые подтверждают такую возможность [29, 43, 45]. В частности, в проспективном исследовании при переводе пациентов с неконтролируемой ТБА на терапию экстрамелкодисперсной комбинацией БДП/ГБ/Фор в течение 3 мес. отмечалось клинико-функциональное улучшение, и ни один из пациентов не нуждался в инициации биологической терапии в период наблюдения [43].

Аналогичные данные, позволяющие отсрочить применение биологической терапии при назначении тройной высокодозной экстрамелкодисперсной комбинации

БДП/ГБ/Фор, продемонстрированы у больных неконтролируемой ТБА с ДМДП. В настоящее время ДМДП у больных БА рассматривается в качестве предиктора более тяжелого течения заболевания, плохого контроля, высокого риска обострений и фиксированной бронхиальной обструкции при различных фенотипах астмы [12, 46]. Исследование ATLANTIS (Assessment of Small Airways Involvement in Asthma) показало, что ДМДП присутствует у подавляющего большинства пациентов с астмой независимо от ее степени тяжести. Однако распространенность и выраженность вовлеченности малых ДП прогрессивно нарастают по мере увеличения тяжести заболевания, отражая неотъемлемый патофизиологический компонент у большинства больных ТБА [47]. Кроме того, было показано, что ДМДП является ранним независимым биомаркером риска будущих обострений у взрослых с хорошо контролируемой БА. Так, многофакторный анализ показал, что ДМДП, определяемая по параметрам импульсной осциллометрии, в частности R5-R20, была связана с более чем двукратным увеличением риска будущих обострений БА (hazard ratio (HR) 2,26, 95% ДИ 1,05–4,85; $p = 0,038$) независимо от возраста, пола, статуса курения, объема терапии в рамках 4–5-й ступени по GINA, предшествующих обострений, показателей ОФВ₁, ООЛ/ОЕЛ и количества эозинофилов в крови [48]. Исходя из сказанного, ДМДП представляет определяющую терапевтическую мишень у пациентов с ТБА, особенно с прогнозируемой необходимостью применения биологической терапии.

Краткосрочные исследования показали, что переход на тройную терапию экстрамелкодисперсной комбинацией БДП/ГБ/Фор улучшает клинико-функциональную характеристику ТБА, способствует достижению «устойчивой спокойной астмы», под которой подразумевается состояние, характеризующееся контролем симптомов, отсутствием обострений и необходимости приема пероральных кортикостероидов, а также уменьшением воспаления и улучшением функции малых ДП [32, 41]. Данные долгосрочного исследования с участием 26 пациентов с неконтролируемой ТБА, которые были переведены со свободной терапии ИГКС/ДДБА/ДДАХ на фиксированную экстрамелкодисперсную комбинацию БДП/ГБ/Фор в течение 12 мес., подтверждают представленные ранее результаты краткосрочных исследований. В частности, было показано, что у 9 (34,6%) из 26 пациентов достигнуты критерии «устойчивой спокойной астмы» без необходимости назначения биологической терапии в течение года наблюдения, тогда как 17 пациентам (65,4%) иницирована биологическая терапия. У 9 пациентов, соответствующих критериям «устойчивой спокойной астмы», на фоне терапии экстрамелкодисперсной комбинацией БДП/ГБ/Фор наблюдались существенные улучшения показателей спирометрии, бодиплетизмографии и импульсной осциллометрии, что сопровождалось улучшением контроля над астмой, снижением частоты обострений и зависимости от СГКС. Кроме того, клинико-функциональные улучшения сопровождались уменьшением выраженности воспаления в ДП. Так, оценка динамики воспаления ДП по значению оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) 350 (при скорости выдоха 350 мл/с) демонстрирует значительное уменьшение

показателя с $20,15 \pm 13,17$ ppb при включении в исследование до $13,15 \pm 7,17$ ppb на фоне терапии экстрамелкодисперсной тройной комбинацией ($p = 0,010$). Снижение FeNO указывает на уменьшение выраженности воспаления дистальных отделов ДП на фоне проводимой ингаляционной терапии БДП/ГБ/Фор [29].

Более детальный анализ показал, что в назначении биологических препаратов нуждались пациенты, у которых изначально показатели легочной функции были значительно хуже, и наблюдалась менее благоприятная функциональная динамика на фоне ингаляционной терапии в отличие от группы пациентов, достигших критериев «устойчивой спокойной астмы» на фоне экстрамелкодисперсной комбинации БДП/ГБ/Фор. Эти результаты подчеркивают ценность функционального профилирования для выявления пациентов, которые могут достичь долгосрочного контроля без перехода на биологические препараты, подтверждая роль оптимизированных ингаляционных стратегий в улучшении течения ТБА [29]. Таким образом, авторы исследования представляют концепцию «устойчивой спокойной астмы» как новой многомерной терапевтической цели, которая может быть сопоставима с клинической ремиссией, но достигается с помощью оптимизации ингаляционной терапии.

Аналогичные данные по оценке возможности избежать назначения биологических препаратов с помощью ингаляционной терапии получены в другом исследовании, где после 12 мес. лечения 283 пациента были отобраны для оценки эффективности проводимой терапии в достижении клинической ремиссии, из них 225 пациентов – на биологической терапии и 58 – только на ингаляционной терапии. Понятие полной клинической ремиссии включало отсутствие обострений и потребности в СГКС в течение 12 мес. наблюдения, отсутствие симптомов астмы (ACT ≥ 20 или Asthma Control Questionnaire (ACQ) $< 1,5$ и отсутствие снижения ОФВ₁ более 100 мл. Исследование показало, что через год в группе только ингаляционной терапии ИГКС/ДДБА/ДДАХ более трети больных неконтролируемой ТБА (34,5%) достигли полной клинической ремиссии и столько же (34,5%) больных соответствовали критериям частичной ремиссии ТБА. В группе пациентов, получающих биологические препараты, полная ремиссия была достигнута у 45,8%, частичная – у 23,1%, при этом статистически значимых различий с пациентами в группе только ингаляционной терапии не отмечено. Доли пациентов, не достигших ремиссии, были сопоставимы и составили 31,1% в группе больных с биологической терапией

и 31,0% – в группе только ингаляционной тройной терапии [45]. Обобщая результаты представленных исследований, необходимо отметить, что значительная часть пациентов с неконтролируемой ТБА может достигнуть улучшения клинико-функциональных показателей и снизить риск обострений с помощью оптимизации ингаляционной терапии, не прибегая к назначению биологических препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов с неконтролируемой ТБА на фоне комбинации ИГКС/ДДБА переход на тройную ингаляционную терапию является эффективной и оптимальной с точки зрения безопасности стратегией, позволяющей значительно улучшить клинико-функциональный статус больных. Добавление ДДАХ к комбинации ИГКС/ДДБА обеспечивает дополнительный бронходилатирующий эффект, который способствует улучшению контроля над симптомами и снижению риска обострений БА без необходимости увеличения дозы ИГКС или применения ресурсоемких биологических препаратов. Предикторами более выраженной эффективности экстрамелкодисперсной комбинации БДП/ГБ/Фор является высокая обратимость бронхиальной обструкции и наличие фиксированной бронхиальной обструкции при БА. БДП/ГБ/Фор демонстрирует эффективность независимо от выраженности Т2-воспаления, а также способствует достижению стабильного клинико-функционального улучшения, предотвращая эскалацию фармакологической терапии. В исследованиях показано, что экстрамелкодисперсная комбинация БДП/ГБ/Фор у больных неконтролируемой ТБА приводит к улучшению бронхиальной проходимости и уменьшению воздушных ловушек, снижению частоты обострений, особенно в зимние месяцы, что актуально для большей части территории Российской Федерации.

Таким образом, экстрамелкодисперсная комбинация БДП/ГБ/Фор не только улучшает функцию легких и снижает риск обострений, но и способствует уменьшению выраженности воспаления и ремоделирования ДП, снижая степень ДМДП и потребность в назначении биологических препаратов при ТБА, что позволяет рассматривать такой вариант терапии как необходимость в ведении пациентов с астмой, а промедление с ее назначением может быть расценено как упущенная терапевтическая возможность. 

Поступила / Received 10.03.2026

Поступила после рецензирования / Revised 24.03.2026

Принята в печать / Accepted 26.03.2026

Список литературы / References

1. Yuan L, Tao J, Wang J, She W, Zou Y, Li R et al. Global, regional, national burden of asthma from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine*. 2025;80:103051. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103051>.
2. Авдеев СН, Айсанов ЗР, Архипов ВВ, Астафьева НГ, Баранов АА, Белевский АС и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/359_3#doc_a1.
3. Ayik S, Karadeniz G, Tatli T, Dinçel B. Predictive parameters of uncontrolled asthma in the real world: a prospective study. *J Asthma*. 2025;62(5):767–776. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2441881>.
4. Bagnasco D, Ansotegui I, Baiardini I, Benfante A, Bernstein JA, Bikov A et al. Triple inhaled therapy in asthma: Beliefs, behaviours and doubts. *Pulm Pharmacol Ther*. 2024;87:102333. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2024.102333>.
5. Архипов ВВ, Айсанов ЗР, Авдеев СН. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β -агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2021;31(5):613–626. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626>.
6. Arkhipov VV, Aisanov ZR, Avdeev SN. Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):613–626. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626>.
7. Трущенко НВ, Левина ЮА, Бахарева АА, Абророва БН, Авдеев СН. Назначение препаратов по требованию для лечения бронхиальной астмы –

- смена парадигмы? *Медицинский совет*. 2025;19(20):20–28. <https://doi.org/10.21518/ms2025-503>.
- Trushenko NV, Levina YuA, Bakhareva AA, Abrorova DN, Avdeev SN. As-Needed medication for asthma treatment: A paradigm shift? *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(20):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-503>.
7. Caminati M, Vaia R, Furci F, Guarneri G, Senna G. Uncontrolled Asthma: Unmet Needs in the Management of Patients. *J Asthma Allergy*. 2021;14:457–466. <https://doi.org/10.2147/JAA.S260604>.
 8. Braido F. Failure in asthma control: reasons and consequences. *Scientifica*. 2013;2013:549252. <https://doi.org/10.1155/2013/549252>.
 9. Calzetta L, Aiello M, Frizzelli A, Bertorelli G, Chetta A. Small airways in asthma: from bench-to bedside. *Minerva Med*. 2022;113(1):79–93. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.21.07268-2>.
 10. Casale TB, Foggs MB, Balkissoon RC. Optimizing asthma management: Role of long-acting muscarinic antagonists. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(3):557–568. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.06.015>.
 11. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(S1):S11–S16. <https://doi.org/10.1002/alf.21557>.
 12. Cottini M, Licini A, Lombardi C, Bagnasco D, Comberiati P, Berti A. Small airway dysfunction and poor asthma control: a dangerous liaison. *Clin Mol Allergy*. 2021;19(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12948-021-00147-8>.
 13. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965–976. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1608969>.
 14. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896–902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>.
 15. Yaghoobi M, Adibi A, Safari A, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. The Projected Economic and Health Burden of Uncontrolled Asthma in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(9):1102–1112. <https://doi.org/10.1164/rccm.201901-0016OC>.
 16. Buhl R, Heaney LG, Loeffroth E, Larbig M, Kostikas K, Conti V, Cao H. One-year follow up of asthmatic patients newly initiated on treatment with medium- or high-dose inhaled corticosteroid-long-acting β_2 -agonist in UK primary care settings. *Respir Med*. 2020;162:105859. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105859>.
 17. Śliwiński P, Antczak A, Barczyk A, Białas AJ, Czajkowska-Malinowska M, Jahn-Różyk K et al. 2024 Update on Position Statement by Experts from the Polish Society of Allergology and the Polish Respiratory Society on the Evaluation of Efficacy and Effectiveness of Single Inhaler Triple Therapies in Asthma Treatment. *Adv Respir Med*. 2024;92(6):452–465. <https://doi.org/10.3390/arm92060041>.
 18. Papi A, Fabbri LM, Kerstjens HAM, Rogliani P, Watz H, Singh D. Inhaled long-acting muscarinic antagonists in asthma – A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2021;85:14–22. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.01.027>.
 19. Muir S, Gosens R, van den Berge M, Kerstjens HAM. Understanding the role of long-acting muscarinic antagonists in asthma treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;128(4):352–360. <https://doi.org/10.1016/j.jana.2021.12.020>.
 20. Fernández Aracil C, García Ródenas MDM, Hernández Blasco LM. Triple Therapy in Asthma. *Open Respir Arch*. 2025;7(3):100439. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2025.100439>.
 21. Gosens R, Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. *Eur Respir J*. 2018;52(4):1701247. <https://doi.org/10.1183/13993003.01247-2017>.
 22. Mahay G, Zysman M, Guibert N, Barnig C, Guilleminault L, Dupin C. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) in asthma: What is the best strategy? *Respir Med Res*. 2025;87:101157. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2025.101157>.
 23. Agache I, Adcock IM, Akdis CA, Akdis M, Bentabol-Ramos G, van den Berge M et al. The Bronchodilator and Anti-Inflammatory Effect of Long-Acting Muscarinic Antagonists in Asthma: An EAACI Position Paper. *Allergy*. 2025;80(2):380–394. <https://doi.org/10.1111/all.16436>.
 24. Chapman DG, Berend N, King GG, Salome CM. Increased airway closure is a determinant of airway hyperresponsiveness. *Eur Respir J*. 2008;32(6):1563–1569. <https://doi.org/10.1183/09031936.00114007>.
 25. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Puxeddu E, Facciolo F, Matera MG. Interaction between corticosteroids and muscarinic antagonists in human airways. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016;36:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.11.004>.
 26. Jacoby DB, Yost BL, Kumaravel B, Chan-Li Y, Xiao HQ, Kawashima K, Fryer AD. Glucocorticoid treatment increases inhibitory m(2) muscarinic receptor expression and function in the airways. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;24(4):485–491. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.24.4.4379>.
 27. Braido F, Vlachaki I, Nikolaidis GF, Tzelis D, Barouma I, Piraino A et al. Single inhaler with beclomethasone, formoterol, and glycopyrronium versus triple therapies in adults with uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2025;15(1):4191. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-88374-w>.
 28. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Might It Be Appropriate to Anticipate the Use of Long-Acting Muscarinic Antagonists in Asthma? *Drugs*. 2023;83(11):957–965. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01897-2>.
 29. Quaranta VN, Montagnolo F, Portacci A, Dragonieri S, Granito M, Rociola G et al. Steady Quiet Asthma Without Biologics: One-Year Outcomes of Single-Inhaler Triple Therapy for Severe Asthma with Small Airway Dysfunction. *J Clin Med*. 2025;14(15):5602. <https://doi.org/10.3390/jcm14155602>.
 30. Ridolo E, Milanese M, Barone A, Nicoletta F, Ottoni M, Cosini FF et al. Extrafine formulation of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide delivered via pressurized metered-dose inhaler in the treatment of asthma: a review. *Ther Adv Respir Dis*. 2025;19:17534666251332076. <https://doi.org/10.1177/17534666251332076>.
 31. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase AM et al. Once-daily, single-inhaler mometasone – indacaterol – glycopyrronium versus mometasone – indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):1000–1012. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30190-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9).
 32. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10210):1737–1749. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9).
 33. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone fumarate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med*. 2020;170:106021. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106021>.
 34. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet LP, Edwards D, Fowler A et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):69–84. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30389-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30389-1).
 35. Papi A, Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Georges G. Normalisation of airflow limitation in asthma: Post-hoc analyses of TRIMARAN and TRIGGER. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(4):e12145. <https://doi.org/10.1002/ctt2.12145>.
 36. Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Kots M, Georges G, Papi A. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER. *Respir Res*. 2020;21(1):285. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01558-y>.
 37. Öztürk BÖ, Sözen ZC, Metan EU, Aydın Ö, Bavek S, Mungan D. The use of a long-acting muscarinic antagonist in the treatment of asthma: A tertiary asthma center experience. *Allergol Immunopathol*. 2024;52(6):62–71. <https://doi.org/10.15586/aei.v52i6.1121>.
 38. Han A, Deng S, Yu J, Zhang Y, Jalaludin B, Huang C. Asthma triggered by extreme temperatures: From epidemiological evidence to biological plausibility. *Environ Res*. 2023;216(2):114489. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114489>.
 39. Papi A, Virchow JC, Singh D, Kots M, Vele A, Georges G, Canonica GW. Extrafine triple therapy and asthma exacerbation seasonality: TRIMARAN and TRIGGER post hoc analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(1):262–265. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.007>.
 40. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of phase III studies. *Eur Respir J*. 2021;58(3):2004233. <https://doi.org/10.1183/13993003.04233-2020>.
 41. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, O'Byrne PM, Chu DK. Triple vs Dual Inhaler Therapy and Asthma Outcomes in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021;325(24):2466–2479. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7872>.
 42. Maiorano A, Ferrante Bannera A, Lupia C, Pastore D, Chiarella E, Piazzetta GL et al. Real-World Efficacy of Beclomethasone Dipropionate/Formoterol Fumarate/Glycopyrronium on Diaphragmatic Workload Assessed by Ultrasound and Lung Function in Patients with Uncontrolled Asthma. *Adv Respir Med*. 2025;93(5):40. <https://doi.org/10.3390/arm93050040>.
 43. Dragonieri S, Quaranta VN, Portacci A, Carpanano GE. Can single-inhaler Beclomethasone Dipropionate/Formoterol Fumarate/Glycopyrronium therapy postpone or save biologics for severe asthma? *Pulm Pharmacol Ther*. 2023;83:102270. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2023.102270>.
 44. Gessner C, Russell REK, Greulich T, Lommatzsch M, Suppli Ulrik C, Pohl W et al. Real-World Effectiveness and Safety of Single Inhaler Triple Therapy with Beclomethasone/ Formoterol/ Glycopyrronium in Moderate to Severe Asthma: TriMaximize Study. *J Asthma Allergy*. 2026;19:582286. <https://doi.org/10.2147/JAA.S582286>.
 45. Canonica GW, Blasi F, Paggiaro P, Heffler E, Braido F, Brussino L et al. Biologics as well as inhaled anti-asthmatic therapy achieve clinical remission: Evidence from the Severe Asthma Network in Italy (SANI). *World Allergy Organ J*. 2024;18(1):101016. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.101016>.
 46. Kraft M, Richardson M, Hallmark B, Billheimer D, Van den Berge M, Fabbri LM et al. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):661–668. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00536-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00536-1).
 47. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):402–416. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30049-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30049-9).
 48. Galant SP, Kuks PJM, Kole TM, Kraft M, Siddiqui S, Fabbri LM et al. Assessment of the role of small airway dysfunction in relation to exacerbation risk in patients with well controlled asthma (ATLANTIS): an observational study. *Lancet Respir Med*. 2025;13(11):990–1000. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(25\)00283-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00283-8).

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Трофименко

Написание текста – И.Н. Трофименко, А.Ф. Иванов, М.С. Нашатырева

Сбор и анализ материала – И.Н. Трофименко, А.Ф. Иванов, М.С. Нашатырева

Редактирование – И.Н. Трофименко

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Трофименко

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Trofimenko

Text development – Irina N. Trofimenko, Aleksandr F. Ivanov, Maria S. Nashatyreva

Collection and processing of material – Irina N. Trofimenko, Aleksandr F. Ivanov, Maria S. Nashatyreva

Editing – Irina N. Trofimenko

Approval of the final version of the article – Irina N. Trofimenko

Информация об авторах:

Трофименко Ирина Николаевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; 664049, Россия, Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100; tin11@mail.ru

Иванов Александр Федорович, к.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования; 664049, Россия, Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100; afivanov@rambler.ru

Нашатырева Мария Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Иркутский государственный медицинский университет; 664003, Россия, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1; volga-89@list.ru

Information about the authors:

Irina N. Trofimenko, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 100, Microdistrict Yubileyny, Irkutsk, 664049, Russia; tin11@mail.ru

Aleksandr F. Ivanov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; 100, Microdistrict Yubileyny, Irkutsk, 664049, Russia; afivanov@rambler.ru

Maria S. Nashatyreva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Irkutsk State Medical University; 1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia; volga-89@list.ru