

Роль анти-IgE-терапии в достижении ремиссии бронхиальной астмы

Н.В. Трушенко^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>, trushenko.natalia@yandex.ru

Б.Б. Лавгинова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, bapus15@yandex.ru

В.А. Стенер¹, <https://orcid.org/0000-0003-1714-3342>, Valeria.stener@yandex.ru

С.Н. Авдеев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания, при этом примерно у 10% пациентов она протекает в тяжелой форме. У 70–80% пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы имеются признаки воспаления 2-го типа (Т2), которое клинически определяется как увеличение количества эозинофилов в крови и дыхательных путях. Появление генно-инженерных биологических препаратов позволило пересмотреть цель терапии бронхиальной астмы от контроля до достижения ремиссии, которая включает контроль симптомов, отсутствие обострений, стабилизацию функциональных показателей и нормализацию биомаркеров при отсутствии терапии системными глюкокортикоидами. Клинические исследования показали, что терапия генно-инженерными биологическими препаратами может уменьшать частоту обострений бронхиальной астмы, снижать потребность в поддерживающей терапии системными глюкокортикоидами, уменьшать симптомы, улучшать качество жизни, что в итоге позволяет добиться ремиссии заболевания у 19,6–31,6% пациентов. Предикторами субоптимального ответа на биологическую терапию были высокий индекс массы тела, госпитализация в отделение интенсивной терапии и наличие тяжелых обострений бронхиальной астмы в анамнезе, а также исходно более выраженные клинические симптомы заболевания. Наиболее выраженный эффект от терапии омализумабом был получен у пациентов с atopической тяжелой бронхиальной астмой, симптомы и обострения которой клинически ассоциированы с аллергической сенсibilizацией, подтвержденной положительными результатами кожного prick-тестирования и (или) серологического определения аллерген-специфических IgE, повышенным уровнем Т2-биомаркеров. В настоящей публикации представлены последние данные о ремиссии бронхиальной астмы: концепция, основные критерии, а также роль генно-инженерных биологических препаратов в ее достижении.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ремиссия, генно-инженерные биологические препараты, омализумаб, Т2-фенотип

Для цитирования: Трушенко НВ, Лавгинова ББ, Стенер ВА, Авдеев СН. Роль анти-IgE-терапии в достижении ремиссии бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2024;18(9):9–16. <https://doi.org/10.21518/ms2024-169>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of anti-IgE therapy in achieving remission of bronchial asthma

Natalia V. Trushenko^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>, trushenko.natalia@yandex.ru

Baina B. Lavginova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1254-6863>, bapus15@yandex.ru

Valeria A. Stener¹, <https://orcid.org/0000-0003-1714-3342>, Valeria.stener@yandex.ru

Sergey N. Avdeev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, serg_avdeev@list.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Bronchial asthma is one of the most common respiratory diseases, and follows a severe clinical course in 10% of patients. 70–80% of patients with severe asthma have signs of type 2 (T2) inflammation, which is clinically defined as an increase in blood and airways eosinophil counts. The emergence of genetically engineered biological drugs has made it possible to review the purpose of asthma therapy, that is, achieving remission instead of disease control, which includes managing the symptoms, absence of exacerbations, stabilization of functional parameters and normalization of biomarkers in the absence of therapy with systemic glucocorticoids. Clinical studies have shown that therapy with genetically engineered biological drugs can reduce the frequency of asthma exacerbations, decrease the need for maintenance therapy with systemic glucocorticoids, relieve symptoms, improve quality of life, which results in achieving a disease remission in 19.6–31.6% of patients. Predictors of suboptimal response to biological therapy were a high body mass index, admission to the intensive care unit and a history of severe asthma exacerbations, as well as initially more severe clinical manifestations of the disease. The most pronounced

effect of omalizumab therapy was observed in patients with atopic severe asthma showing symptoms and exacerbations that are clinically associated with allergic sensitization confirmed by positive results of skin prick testing and (or) identification of serological allergen-specific IgE, elevated levels of T2 biomarkers. This publication presents the latest data on asthma remission: the concept, basic criteria, as well as the role of genetically engineered biological drugs in achieving a remission.

Keywords: bronchial asthma, remission, genetically engineered biological drugs, omalizumab, T2 phenotype

For citation: Trushenko NV, Lavginova BB, Stener VA, Avdeev SN. The role of anti-IgE therapy in achieving remission of bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(9):9–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-169>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания, при этом у 10% пациентов заболевание протекает в тяжелой форме [1, 2]. Внедрение в клиническую практику новых таргетных методов лечения БА предоставило возможность переосмыслить цель терапии от контроля до ремиссии заболевания. Концепция контроля БА, основанная на текущем контроле симптомов и будущем риске неблагоприятных исходов, безусловно, имеет важнейшую практическую ценность. Существуют четкие критерии оптимального контроля симптомов пациента за последние 4 нед., в то же время нет четких целей по контролю симптомов в течение более длительных промежутков времени и по минимизации будущего риска. Это осложняется большим количеством факторов риска неблагоприятных исходов и тем, что некоторые из них не поддаются коррекции¹ [3, 4]. Достижение ремиссии БА часто представляется клиницистам слишком амбициозной задачей. Однако учитывая разработку и внедрение новых методов терапии БА, вопрос о том, является ли ремиссия достижимой целью лечения БА, становится злободневным. Исследования по спонтанной ремиссии у пациентов с БА демонстрируют, что клиническая и полная ремиссия достижима у некоторых подгрупп пациентов. Кроме того, достижение ремиссии БА становится возможным при использовании новых методов и схем лечения [5].

Крайне важно четко определить критерии достижения ремиссии БА. Несмотря на то что среди научного сообщества был достигнут консенсус относительно общего определения ремиссии и ее критериев, сохраняются некоторые разногласия относительно роли и продолжительности терапии во время ремиссии и концепции ремиссии воспалительного процесса [2]. До текущего момента ремиссия БА описывалась только как спонтанное прекращение активности заболевания, а не как терапевтическая цель. В то же время внедрение достижения ремиссии как цели лечения БА привело бы к разработке более четких критериев эффективности современных методов лечения БА и могло бы в будущем изменить парадигму лечения БА [3].

У 70–80% пациентов с тяжелой формой БА имеются признаки воспаления 2-го типа (Т2), которое клинически определяется как увеличение количества эозинофилов

в крови и дыхательных путях, повышенный уровень фракции выдыхаемого оксида азота (FeNO) и повышенный уровень сывороточного иммуноглобулина Е (IgE) [6]. Биологические препараты, нацеленные на Т2-цитокиновый путь воспаления, снизили потребность в пероральных глюкокортикоидах (ГКС) и произвели революцию в лечении тяжелой БА настолько, что возникла необходимость в определении цели лечения, отражающей ремиссию или стабильность заболевания при лечении [7].

В текущем обзоре представлена современная концепция ремиссии БА, основные критерии ее достижения и описание роли моноклональных IgE-антител в достижении ремиссии заболевания.

КОНЦЕПЦИЯ РЕМИССИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Оценка заболевания БА должна основываться как на объективных, так и на субъективных показателях и включать все ключевые аспекты заболевания, в том числе контроль симптомов, частоту обострений, функцию легких и лабораторные маркеры воспаления. Идеальное определение ремиссии астмы должно учитывать текущую тяжесть ее симптомов, частоту недавних обострений и их риск в будущем, а также включать отсутствие продолжающегося воспаления дыхательных путей и предотвращение ускоренного снижения функции легких и ремоделирования дыхательных путей. Определение должно предполагать достаточную продолжительность оценки БА и учитывать ее врожденную изменчивость, включая сезонность активности заболевания, и быть пригодным для оценки в клинических исследованиях, а также для внедрения в повседневную клиническую практику. Определение ремиссии должно быть применимо во всем спектре тяжести астмы и учитывать наличие или отсутствие базисной терапии [3].

Эскалация, с одной стороны, и деэскалация или прекращение лечения астмы – с другой затрагивают не только вопросы тяжести заболевания, но и концепцию его ремиссии [8]. Понятие ремиссии обычно включает отсутствие потребности в лечении, контролирующем заболевание. В случае тяжелой неконтролируемой БА, которую лечат генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), пациенты могут уменьшить или даже устранить потребность в пероральных ГКС и уменьшить или даже устранить необходимость в короткодействующих бронходилататорах, однако полный отказ от использования ингаляторов (ингаляционные ГКС (ИГКС) / длительно действующие бета2-агонисты (ДДБА), длительно действующие

¹ GINA. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescents and adults patients. Diagnosis and Management. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>.

антихолинергетики (ДДАХ)) встречается нечасто [9]. Высокая стоимость биологических методов лечения делает их терапевтическим вариантом при самых тяжелых формах астмы, когда наиболее выражено ремоделирование бронхов и в большей степени нарушена функция легких. В случае ухудшения функции легких, даже если БА остается стабильной, отсутствуют доказательства для рекомендации отмены контролирующего препарата. Применение биологических препаратов блокирует конкретный патогенетический путь, что может обеспечить эффективный контроль воспаления у некоторых пациентов, если этот механизм является основным в данном случае. У других же пациентов могут существовать альтернативные или вторичные патогенетические пути, которые могут быть активированы и не приведут к полной ремиссии БА [10].

Ремиссия заболевания определяется как состояние или период с низкой активностью заболевания или вообще без нее и может быть спонтанной или в результате проведенной терапии. Оценка активности БА может включать клинические признаки и симптомы заболевания у пациента, а также биомаркеры воспалительного процесса в дыхательных путях [3]. Важно подчеркнуть, что клиническая ремиссия при тяжелой форме БА – это не то же самое, что спонтанная ремиссия, которая может быть при легкой форме БА, или излечение, которое означает полную ремиссию от всех проявлений болезни при отсутствии лечения в течение продолжительного периода времени.

Согласно консенсусу экспертов от 2020 г., клиническую ремиссию рассматривают как многокомпонентный результат, включающий:

- 1) отсутствие применения системных ГКС с целью купирования обострения или достижения контроля БА;
- 2) отсутствие существенных симптомов при использовании опросников ACT (Asthma Control Test) и ACQ (Asthma control questionnaire);
- 3) оптимизацию/стабилизацию функции легких;
- 4) согласие пациента / медицинского работника о достижении клинической ремиссии [3].

В указанном документе эксперты ввели следующие понятия ремиссии БА (таблица).

- **Таблица.** Критерии ремиссии бронхиальной астмы [3]
- **Table.** Criteria for asthma remission [3]

Тип ремиссии	Определение	Легочная функция
Клиническая	12 мес. и более без выраженных симптомов БА или без применения ГКС, а также улучшение показателей ФВД	Некоторая степень нарушения функции легких, гиперреактивность бронхов
Воспалительного процесса	Биомаркеры воспаления дыхательных путей или сыворотки крови очень низкие или не обнаруживаются (эозинофилы, аллерген-специфический IgE, периостин, FeNO)	Присутствует вариабельность бронхообструкции и гиперреактивности
Полная	Отсутствие симптомов БА без применения лекарственной терапии	Отсутствие бронхиальной гиперреактивности

Примечание. БА – бронхиальная астма; ГКС – глюкокортикоиды; ФВД – функция внешнего дыхания.

Клиническая ремиссия – отсутствие существенных симптомов БА при оптимизации / стабилизации функции легких, согласии пациента / лечащего врача относительно ремиссии заболевания и отсутствии применения системных ГКС продолжительностью 12 мес. и более.

Полная ремиссия была определена как клиническая ремиссия в совокупности с объективным устранением признаков воспаления нижних дыхательных путей и отсутствием гиперреактивности бронхов.

Ремиссия без лечения – сохранение критериев клинической или полной ремиссии БА при отсутствии лечения в течение 12 мес. или более [3].

Несмотря на то что это полезный первый шаг в определении клинической ремиссии, эксперты подчеркивают, что более точное определение отсутствия значимых симптомов и оптимизации и стабилизации функции легких требует дальнейшей работы.

Понятие «стабилизация и оптимизация функции легких» возникло из-за неопределенности относительно степени улучшения функции легких, которую можно ожидать у пациентов с длительным течением заболевания, а также из-за опасений относительно индивидуальной вариабельности функциональных показателей у пациентов. Хотя было достигнуто согласие относительно устранения воспалительного процесса при БА как основного требования к полной ремиссии, эксперты не смогли достичь согласия по конкретным целевым значениям биомаркеров воспаления. Важное различие между БА и другими заболеваниями, которые представляют собой эталонные модели ремиссии, заключается в том, что БА в контексте лечения ИГКС имеет хорошо описанные фенотипы: Т2 или эозинофильный/неэозинофильный. Правильное использование биомаркеров, таких как количество эозинофилов в крови или фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе, для определения полной ремиссии требует идентификации фенотипа пациента. В будущем точная роль биомаркеров может стать более ясной благодаря усовершенствованным анализам и расширению знаний о фенотипах и эндотипах БА [3].

В настоящее время опросники по контролю астмы ACQ и ACT используются в клинической практике и кажутся подходящими для краткосрочных действий по определению ремиссии, поскольку они утверждены и охватывают больше, чем простые симптомы. Все эксперты согласились с тем, что отсутствие значимых симптомов БА соответствует баллу ACQ < 0,75 или ACT ≥ 20, поскольку этот пороговый уровень является общепринятым стандартом минимальных симптомов. Было принято неправильным требовать полного отсутствия каких-либо симптомов (например, баллы ACQ = 0 или ACT = 25). Тем не менее для полного понимания точных критериев контроля симптомов с позиции клинической ремиссии необходимы дальнейшие исследования, поскольку неизвестно, отражают ли эти инструменты все аспекты симптомов и проявлений болезни, имеющих значение с точки зрения пациентов [3].

Недавно опубликованный документ итальянских экспертов по ведению пациентов с тяжелой БА подчеркивает,

что клиническая ремиссия БА является комплексным понятием, включающим следующие критерии:

- отсутствие симптомов БА, отсутствие обострений или приступов не менее чем 12 мес.;
- стабильная функция внешнего дыхания не менее чем 12 мес.;
- отсутствие необходимости в дальнейшем пероральном приеме системных ГКС не менее чем 12 мес.;
- нормализация качества жизни, клинически значимое уменьшение воспалительного процесса;
- согласие пациента и врача о наступлении ремиссии.

Критерии частичной клинической ремиссии включают отсутствие необходимости в пероральных системных ГКС и 2 из 3 критериев: отсутствие симптомов, приступов и обострений и стабильная функция внешнего дыхания. В качестве критериев отсутствия значимых симптомов БА были результаты по АСТ от 20/25 до 25/25 баллов и опроснику ACQ < 1,5 балла, которые необходимо учитывать для достижения клинической ремиссии.

Что касается улучшения функции легких в качестве критерия ремиссии, то не было единого мнения относительно значения, которое следует использовать в качестве контрольного (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) на 100/200 мл или ОФВ1 $\geq$ 80% по сравнению с неконтролируемой фазой). В отношении биомаркеров воспаления, участвующих в ремиссии воспаления, был достигнут консенсус по их пороговому значению: эозинофилы < 300 кл/л и FeNO < 25 ppb [2].

ВОЗМОЖНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Клиническая ремиссия исследовалась на пациентах, участвующих в клинических исследованиях, и на когортах пациентов с тяжелой формой БА из реальной клинической практики. Однако сопоставление результатов различных исследований по этой теме затруднено из-за различных методов лечения, определений клинической ремиссии и различной степени тяжести БА [8]. У пациентов в состоянии клинической ремиссии сохраняется некоторое нарушение функции легких или гиперреактивности бронхов, тогда как при полной ремиссии БА гиперреактивность бронхов отсутствует. При ремиссии воспалительного процесса уровень биомаркеров воспаления дыхательных путей или сыворотки крови (эозинофилы, аллерген-специфический IgE, периостин, FeNO) может быть низким или в пределах нормы, однако может сохраняться вариабельность обструкции и гиперреактивности бронхов. Этот тип ремиссии в настоящее время наиболее легко достижим при тяжелой БА с Т2-типом воспаления при лечении ГИБП, направленными на ключевые медиаторы Т2-воспаления, включая интерлейкин (IL) 5, IL-4/IL-13 и IgE. Следует отметить, что во всех 3 группах ремиссии наблюдается некоторая степень ремоделирования дыхательных путей, поэтому формально это не может считаться выздоровлением [11]. У взрослых в возрасте до 50 лет курение, аллергическая сенсibilизация, женский пол, пожилой возраст и высокий индекс массы тела (ИМТ)

являются факторами риска отсутствия ремиссии или неадекватного контроля БА [10].

В ходе ретроспективного анализа, проведенного P.J. McDowell et al. среди пациентов из британского регистра тяжелой БА (n = 1111), исследовалась клиническая ремиссия на фоне биологической терапии и характеристики пациентов, ассоциированные с достижением клинической ремиссии БА. В определение первичной клинической ремиссии входили следующие критерии: балл по опроснику ACQ-5 < 1,5; отсутствие приема пероральных ГКС для контроля заболевания; ОФВ1 выше нижней границы нормы или не более чем на 100 мл меньше исходного уровня ОФВ1 до начала биологической терапии. Среди всей когорты пациентов у 830 были достигнуты все критерии определения первичной клинической ремиссии. У 18,3% (152/830; 95% доверительный интервал (ДИ) 15,7–21,1%) пациентов была достигнута первичная клиническая ремиссия после 1 года биологической терапии. Ремиссия наблюдалась чаще у мужчин (22%, 75/341), чем у женщин (15,7%, 77/489); p = 0,022, у пациентов из более старшей возрастной группы, начинающих принимать биологические препараты (55 (48–65) против 51 (41–59) год; p < 0,001) и у имеющих меньшую продолжительность БА (20 (8–32) против 25 (12–37) лет; p = 0,008). Скорректированные показатели отношения шансов (ОШ) достижения ремиссии были ниже у пациентов женского пола (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,45–0,93; p = 0,018), страдающих ожирением (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,34–0,82; p = 0,004) и с оценкой клинических симптомов ACQ-5 более 1,5 (ОШ 0,19; 95% ДИ 0,12–0,31; p < 0,001) до начала биологической терапии. Вероятность ремиссии снижалась на 14% (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,76–0,97; p = 0,013) при каждом 10-летнем увеличении продолжительности заболевания. Сопутствующая депрессия/тревога (ОШ 0,13; 95% ДИ 0,04–0,43; p = 0,001) также была связана со значительно более низкой вероятностью достижения ремиссии [7].

K. Oishi et al. в ходе ретроспективного исследования (n = 54) оценивали частоту достижения клинической и полной ремиссии БА, а также предикторы ее достижения у пациентов с тяжелой БА, получающих таргетные препараты. Достижение клинической ремиссии включало в себя следующие критерии: 1) отсутствие симптомов БА, 2) отсутствие обострений БА и 3) отсутствие применения пероральных ГКС. Полная ремиссия включала критерии клинической ремиссии в сочетании с нормализацией функции легких и подавлением Т2-типа воспаления. Достигли клинической ремиссии 68,5% пациентов, а 31,5% – полной ремиссии БА. Предикторами достижения клинической ремиссии БА были возникновение БА 5 лет и менее (ОШ 10,91; 95% ДИ 1,30–91,27, p = 0,028), исходные показатели ОФВ1 $\geq$ 75% долж. (ОШ 3,38; 95% ДИ 1,017–11,26, p = 0,047). Группа с полной ремиссией, по сравнению с группой без нее, характеризовалась более частым дебютом астмы у взрослых (94,1% против 70,3%, p = 0,078), меньшей продолжительностью астмы (5 лет против 19 лет, p = 0,006) и более высоким ОФВ1 (91,5% против 71,5%, p < 0,001). Предикторами достижения полной ремиссии БА были возникновение БА 5 лет и менее (ОШ 7,38; 95% ДИ

2,01–27,16, $p = 0,0026$), ОФВ1 $\geq 75\%$ долж. (ОШ 26,29; 95% ДИ 3,13–220,47, $p = 0,0026$) [6].

В ходе ретроспективного анализа, проведенного В. Sposato et al., была оценена распространенность клинической ремиссии БА у пациентов с тяжелой формой заболевания, получавших омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб и дупилумаб (302, 55, 95 и 34 пациента соответственно). Критериями клинической ремиссии были исчезновение симптомов астмы (АСТ ≥ 20), отсутствие обострений, приостановка приема пероральных ГКС и ОФВ1 $\geq 80\%$ долж. в течение не менее 1 года. Распространенность клинической ремиссии БА в среднем после 37,8 $\pm$ 19,2; 13,5 $\pm$ 1,7; 15,4 $\pm$ 5,5 и 12 $\pm$ 0 мес. лечения омализумабом, меполизумабом, бенрализумабом и дупилумабом составили 21,8; 23,6; 35,8 и 23,5% соответственно. Среди пациентов, получавших омализумаб, пожилой возраст (48,4 $\pm$ 11,7 против 53,9 $\pm$ 13,4, $p = 0,001$), более высокий ИМТ (25,9 $\pm$ 4,8 против 27,1 $\pm$ 4,7, $p = 0,054$), более поздний возраст дебюта БА (24,8 $\pm$ 15,8 против 29,9 $\pm$ 17,4, $p = 0,026$), синусит/полипоз носа (17 (25,7%) против 116 (49,2%), $p = 0,001$), наличие артериальной гипертензии (14 (21,2%) против 90 (38,1%), $p = 0,010$) и хронических заболеваний сердца (1 (1,5%) против 37 (15,7%), $p = 0,004$), а также более частые обострения (2,62 $\pm$ 1,25 против 3,13 $\pm$ 1,41, $p = 0,007$) существенно снижали возможность достижения ремиссии БА. Пациенты с более низкими функциональными показателями (ОФВ1 % долж. (83,4 $\pm$ 10,1 против 67,7 $\pm$ 19,1, $p = 0,005$), СОС 25–75% (46,4 $\pm$ 13,7 против 28,7 $\pm$ 20, $p = 0,006$)) и большим числом обострений (3,31 $\pm$ 1 против 4,5 $\pm$ 2,1, $p = 0,037$) характеризовались меньшей вероятностью достижения ремиссии при применении меполизумаба, однако пациенты с более высоким FeNO (76,2 $\pm$ 50,7 против 41,3 $\pm$ 22,3, $p = 0,050$) с большей частотой достигали ремиссии при лечении меполизумабом. Более высокий ИМТ (25,5 $\pm$ 4,1 против 27 $\pm$ 4,1, $p = 0,059$) и ринит (21 (61,8%) против 25 (41%), $p = 0,052$) могут быть предикторами неоптимального ответа на бенрализумаб. Анализ характеристик пациентов, получавших дупилумаб, не выявил какой-либо разницы между лицами, у которых наблюдалась ремиссия астмы, и теми, у кого был неоптимальный ответ на этот биологический препарат [12].

РОЛЬ ОМАЛИЗУМАБА В ДОСТИЖЕНИИ РЕМИССИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Омализумаб является одной из первых биомолекул, продемонстрировавших эффективность при тяжелой БА. Этот препарат разработан для пациентов с аллергической формой БА и представляет собой рекомбинантные гуманизированные IgG1k-моноклональные антитела, которые связываются с Fc-регионом IgE и нейтрализуют его [13]. Хороший ответ на добавление омализумаба в базисную терапию можно ожидать у пациентов с клинически подтвержденной атопией и хорошим ответом на системные ГКС [14]. Наиболее выраженный эффект анти-IgE-терапия показала у пациентов с атопической тяжелой БА, симптомы и обострения которой клинически ассоциированы

с аллергической сенсibilизацией (преимущественно к круглогодичным, реже – к сезонным аллергенам), подтвержденной положительными результатами кожного prick-тестирования и (или) серологического определения аллерген-специфических IgE, повышенным уровнем T2-биомаркеров (эозинофилы крови ≥ 260 кл/мкл; FeNO $\geq 19,5$ ppb) [15]. В рекомендациях GINA подчеркивается, что успех терапии омализумабом не зависит от исходного уровня общего IgE, при этом в качестве предикторов успеха от анти-IgE-терапии выступают уровень эозинофилов и FeNO, дебют БА в детском возрасте, связь симптомов с воздействием аллергенов².

В ходе метаанализа, проведенного А. Alhossan et al., охватившем 25 обсервационных исследований, в которых изучалась эффективность омализумаба у пациентов с тяжелой БА, подтвердилась высокая клиническая эффективность препарата. Согласно критериям глобальной оценки эффективности лечения (GETE), 77,2% пациентов достигли хорошей или отличной оценки через 4–6 мес., а 73,0% – такой же высокой оценки через 12 мес. лечения. Улучшение по ОФВ1 % долж. после терапии омализумабом составило 9,04; 10,6 и 9,6% через 4–6, 12 и 24 мес. соответственно. Улучшение качества жизни, оцениваемое с помощью опросника AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), наблюдалось после 4–6 мес. (Cohen's $d = 1,05$; AQLQ 1,29 балла) и 12 мес. (Cohen's $d = 1,20$; AQLQ 1,51 балла) терапии омализумабом. Контроль симптомов астмы оценивался при помощи АСТ и улучшался через 4–6 мес. (Cohen's $d = 0,77$; АСТ 3,71 балла), 12 мес. (Cohen's $d = 1,01$; АСТ 4,88 балла) и 24 мес. (Cohen's $d = 1,22$; АСТ 5,60 балла) терапии. Пациенты в меньшей степени нуждались в пероральных ГКС после 4–6 мес. (относительный риск (ОР) = 0,70) и 12 мес. (ОР = 0,46) терапии омализумабом, также отмечалось снижение потребности в ИГКС (Cohen's $d = 0,38$). Терапия омализумабом существенно снизила частоту обострений (Cohen's $d = 0,71$, на 2,64 меньше обострений) и госпитализаций (Cohen's $d = 0,36$, на 0,53 меньше госпитализаций) [16].

В другом метаанализе, посвященном оценке эффективности омализумаба в реальной клинической практике, были получены схожие результаты. Основные результаты метаанализа заключаются в следующем: в среднем 77% участников через 4–6 мес. и 76% участников через 1 год имели оценку по глобальной шкале оценки эффективности лечения (GETE) «хорошо» или «отлично». Кроме того, терапия омализумабом оказывала положительное влияние на показатель ОФВ1: увеличение на 8,04% (95% ДИ 6,24–9,84), 10,4% (95% ДИ 7,06–13,75) и 10,61% (95% ДИ 5,79–15,45) через 4–6 мес., 1 и 2 года соответственно. Качество жизни, связанное с астмой, оценивалось при помощи опросника AQLQ. По сравнению с показателями, полученными в начале, значительные улучшения в показателях AQLQ были отмечены через 4–6 мес. (на 1,39 балла, 95% ДИ 1,18–1,61) и 2 года (на 1,42 балла, 95% ДИ 1,13–1,72) после начала терапии.

² GINA. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescents and adults patients. Diagnosis and Management. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>.

Омализумаб оказал значительное влияние на показатели контроля БА (АСТ): на 4,82 (95% ДИ 3,64–6,01), 5,73 (95% ДИ 4,89–6,58) и 7,04 (95% ДИ 5,98–8,10) баллов по АСТ через 4–6 мес., 1 и 2 года соответственно. Потребность в приеме пероральных ГКС снизилась на 44% через 4–6 мес., на 33% – через 1 год и на 52% – через 2 года лечения омализумабом. Значительное снижение среднего числа обострений БА было отмечено через 1 год (на 2,75; 95% ДИ 2,10–3,40) и 2 года (на 3,17; 95% ДИ 1,74–4,60) после начала лечения омализумабом по сравнению с предыдущим годом. Эти результаты подчеркивают значительные преимущества омализумаба в качестве терапии взрослых пациентов с тяжелой БА, подчеркивая его положительное влияние на различные аспекты лечения астмы [17].

D. Ledford et al. в рандомизированном двойном слепо-м плацебо-контролируемом исследовании ($n = 176$) оценивали сохранение стойкости ответа у пациентов, продолжающих длительное лечение омализумабом или прекращающих его. У большинства пациентов в группе омализумаба не было обострений, определенных протоколом, по сравнению с группой плацебо ($n = 59$ (67%) против $n = 42$ (47,7%)). Эта абсолютная разница в 19,3% (95% ДИ 5,0–33,6%) представляет собой относительную разницу в 40,1%. Время до первого обострения было более длительным в группе омализумаба по сравнению с группой плацебо (ОР 0,49; 95% ДИ 0,28–0,86). По сравнению с исходным уровнем к 52-й неделе пациенты, получавшие омализумаб, имели значительно лучший контроль астмы: по балльной оценке опросника АСТ (среднее (SD) –1,16 (4,14) против –2,88 (5,38), $p = 0,0188$) и по оценке ACQ-5 (0,22 (0,66) против 0,63 (1,13), $p = 0,0039$) по сравнению с плацебо [18].

M.D.C. Vennera et al. в ходе открытого проспективного исследования ($n = 49$) оценивали стойкость ответа у пациентов, прекращающих длительное лечение омализумабом. Среднее время лечения омализумабом составило $5,8 \pm 0,8$ года. Средний возраст пациентов составил $55,7 \pm 11,2$ года, из них было 35 (71,4%) женщин. Рецидив БА определялся как любое обострение, связанное с потерей контроля над заболеванием. Из 49 пациентов у 37 (75,5%) был отмечен успех приостановления, в то время как у 12 (24,5%) – рецидив в течение 1-го года наблюдения. У 7 пациентов рецидив произошел в течение первых 6 мес. после отмены омализумаба, в то время как у 5 пациентов обострение астмы произошло в течение 6 и 12 мес. [19].

A. Deschildre et al. в ходе обсервационного исследования ($n = 100$) оценивали результаты лечения астмы у детей, получавших омализумаб или прекративших его после длительного лечения. Прекратили прием омализумаба 35 пациентов, и 65 получали поддерживающую терапию им. Через 24 мес. во всей популяции по сравнению с исходным уровнем наблюдалось улучшение контроля над астмой: у 58% пациентов БА оставалась контролируемой, у 38% – частично контролируемой и у 4% – неконтролируемой ($p < 0,001$). Несмотря на отмену препарата, значительно снизилась по сравнению с исходным уровнем частота обострений (0,44; –87%; $p < 0,001$) и средняя суточная доза ИГКС (500 мкг/сут, –40%, $p < 0,001$) [9].

Результаты исследования, проведенного на территории России, подтверждают эффективность омализумаба и на фоне снижения дозы препарата. В исследование, опубликованное Г.Л. Игнатовой и др., были включены 36 взрослых пациентов (средний возраст составил $49,13 \pm 6,1$ года) обоих полов, проходивших лечение или наблюдавшихся в Челябинском областном пульмонологическом центре с диагнозом «тяжелая аллергическая БА», получавших омализумаб в иницирующей дозе 450 мг. Пациенты получали омализумаб более 1 года (средняя длительность лечения – $4,6 \pm 0,3$ года). После достижения стойкого контроля БА и снижения дозы омализумаба на 150 мг пациентов наблюдали в течение 12 мес., оценивая контроль БА по АСТ, частоту обострений, функцию легких, эозинофилию крови и общий IgE. На контрольном визите после подписания информированного согласия по решению врачебной комиссии всем пациентам доза омализумаба была снижена до 300 мг с интервалом введения 1 раз в месяц. Число клинически значимых обострений БА не превысило данный показатель за предыдущий период наблюдения ($1,3 \pm 0,1$). Функциональные показатели спирометрии значимо не изменились после снижения дозы биологического препарата. Уровень общего IgE увеличился с 96,3 до 124,2 МЕ/мл ($p < 0,05$), что не повлияло ни на степень контроля БА, ни на функциональные показатели пациентов [20].

В ходе ретроспективного обсервационного исследования F. Menzella et al. в течение 9 лет оценивали стойкость реакции на терапию омализумабом, назначаемым в качестве дополнительной терапии к оптимизированной ингаляционной терапии астмы у пациентов с неадекватным контролем заболевания. В исследование вошли 8 пациентов, из них 5 мужчин, средний возраст составил 43 ± 9 лет; средний уровень общего IgE исходно составлял $201,58 \pm 104,19$ МЕ/мл. Исходно все пациенты получали высокие дозы ИГКС и ДДБА; средняя доза ИГКС составляла 1125 ± 353 мкг/сут по беклометазона дипропионату. На фоне терапии омализумабом отмечалось существенное улучшение качества жизни пациентов, оцениваемого с помощью опросника Juniper AQLQ (AQLQ 5,9 против 2,5, $p < 0,001$), и увеличение ОФВ1 (85,5 против 58,5, $p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, в группе терапии отмечалось существенное снижение частоты обострений БА (0,63 против 5, $p = 0,006$) по сравнению с исходными показателями [21].

Важное место в понимании роли и возможностей ГИБП, включая омализумаб, в достижении ремиссии БА заняло недавно опубликованное исследование M. Valverde-Monge et al. [22]. В многоцентровое ретроспективное обсервационное исследование вошли 429 пациентов (66% – женщины, средний возраст – $55,2 \pm 14,3$ года) с тяжелой неконтролируемой БА. Получали омализумаб 209 пациентов (48,7%), 112 (26,1%) – меполизумаб, 19 (4,4%) – реслизумаб и 89 (20,7%) – бенрализумаб со средней продолжительностью лечения $55,3 \pm 38,8$ мес. Стаж заболевания БА был в среднем $19,8 \pm 14,4$ года, все пациенты получали высокую дозу ИГКС, и 74% пациентов ежедневно принимали системные ГКС. В ходе терапии было достигнуто существенное улучшение и по клиническим показателям:

АСТ > 20 баллов у 335 (78,1%) пациентов ($p < 0,0001$), снижение частоты тяжелых обострений БА и госпитализаций ($p < 0,0001$), а также значительное снижение числа пациентов, получавших системные ГКС, и уменьшение их дозы ($p < 0,0001$) за 12 мес. лечения. При этом влияние на выраженность клинических симптомов (баллы по АСТ) и частоту обострений и госпитализаций после применения биологической терапии было сходным при использовании всех ГИБП. На момент включения в исследование 317 пациентов (74%) ежедневно использовали системные ГКС, после биологической терапии 215 пациентов (67,8% из 317) снизили дозу системных ГКС – преднизолон до менее 5 мг. Не смогли снизить дозировку 100 пациентов, у 2 пациентов отсутствовали сведения, и 9 пациентам понадобилось начать прием системных ГКС. Основываясь на полученных данных, было выявлено, что омализумаб показал большее снижение дозы системных ГКС, чем меполизумаб ($p < 0,0001$) и бенализумаб ($p = 0,002$).

Из когорты пациентов исследования 391 (91,1%) был классифицирован как пациент, ответивший на лечение, при этом, согласно критериям J.W. Upham et al., 218 чел. (55,8% из 391) были пациентами со сверхответом. У 363 (84,6%) пациентов было менее 1 тяжелого обострения БА и не было госпитализаций, у 335 (78,1%) АСТ улучшился более чем на 20 баллов, а 318 (74%) испытуемых получали преднизолон в дозе менее 5 мг. Из 391 чел., который не соответствовал критериям сверхответа, 173 пациентам не удалось снизить дозу преднизолона до менее 5 мг. Из всей когорты пациентов исследования только 38 чел. (8,9%) были пациентами, не ответившими на лечение. Из 38 пациентов 20 не удалось добиться снижения частоты госпитализаций, при этом все получали преднизолон в дозировке более 5 мг. Большинству пациентов не удалось достигнуть всех трех целей.

Таргетная терапия оказывала существенное влияние и на показатели функции дыхания: ОФВ1 % долж. достоверно увеличивался при применении любого ГИБП ($p \leq 0,006$), увеличение ОФВ1/ФЖЕЛ отмечалось при приеме всех биологических препаратов ($p < 0,002$), за исключением реслизумаба ($p < 0,15$). Статистически значимое снижение FeNO наблюдалось при применении омализумаба ($p < 0,0001$) и меполизумаба ($p < 0,04$).

Предикторами субоптимального ответа на биологическую терапию были высокий ИМТ (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,06–1,23; $p < 0,001$), госпитализация в отделение

интенсивной терапии (ОШ 2,69; 95% ДИ 1,30–5,56; $p = 0,01$), наличие тяжелых обострений БА в анамнезе перед началом биологической терапии (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,03–1,42; $p = 0,02$). С другой стороны, более низкие показатели по шкале АСТ (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,80–0,99; $p = 0,03$), более высокий уровень ОФВ1 (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,86–0,99; $p = 0,02$) или меньший стаж заболевания БА до начала лечения (ОШ 0,96; ДИ 0,93–0,99; $p = 0,01$) снижали риск отсутствия ответа на биологическую терапию.

Клиническая ремиссия, согласно критериям, предложенным A. Menzies-Gow et al. [3], наблюдалась у 116 (27%) пациентов. При этом не выявлено существенных различий в эффективности различных ГИБП: 66 (31,6%) – омализумаб, 22 (19,6%) – меполизумаб, 5 (26,3%) – реслизумаб, 23 (25,8%) – бенализумаб. Факторы, связанные с достижением клинической ремиссии, включали более высокий ОФВ1 % долж. (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,95–0,98; $p < 0,001$), более высокий балл по АСТ (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,88–0,99; $p = 0,01$) или прием нестероидных противовоспалительных препаратов, усугубляющий респираторное заболевание до начала биологической терапии (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,29–0,91; $p = 0,02$). И наоборот, более высокие показатели госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОШ 5,42; 95% ДИ 0,76–38,65; $p = 0,008$) или наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 5,54; 95% ДИ 1,12–27,77; $p = 0,01$) были связаны с недостижением клинической ремиссии [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новые методы лечения, появившиеся в последние годы и включающие в первую очередь применение ГИБП, дают возможность рассмотреть клиническую ремиссию и ремиссию воспалительного ответа как новую достижимую цель терапии БА. Клинические исследования показали, что терапия омализумабом может уменьшать частоту обострений БА, снижать потребность в поддерживающей терапии системными ГКС, а также уменьшать симптомы и улучшать качество жизни пациентов. Однако предстоит еще многое узнать о потенциале новых методов лечения, позволяющих достичь ремиссии БА или даже предотвратить ее развитие у лиц из группы высокого риска.



Поступила / Received 10.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 09.04.2024
Принята в печать / Accepted 12.04.2024

Список литературы / References

1. Авдеев СН, Ненасьева НМ, Жуденков КВ, Петраковская ВА, Изюмова ГВ. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341–358. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>.
Avdeev SN, Nenashcheva NM, Zhudnikov KV, Petrakovskaya VA, Izumova GV. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2018;28(3):341–358. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>.
2. Canonica GW, Blasi F, Carpagano GE, Guida G, Heffler E, Paggiaro P et al. Severe Asthma Network Italy Definition of Clinical Remission in Severe Asthma: A Delphi Consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(12):3629–3637. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.07.041>.
3. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):757–765. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.006>.
4. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902–907. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x>.
5. Upham JW, James AL. Remission of asthma: The next therapeutic frontier? *Pharmacol Ther*. 2011;130(1):38–45. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.002>.
6. Oishi K, Hamada K, Murata Y, Matsuda K, Ohata S, Yamaji Y et al. A Real-World Study of Achievement Rate and Predictive Factors of Clinical and Deep Remission to Biologics in Patients with Severe Asthma. *J Clin Med*. 2023;12(8):2900. <https://doi.org/10.3390/jcm12082900>.
7. McDowell PJ, McDowell R, Busby J, Eastwood MC, Patel PH, Jackson DJ et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. *Eur Respir J*. 2023;62(6):2300819. <https://doi.org/10.1183/13993003.00819-2023>.

8. Bahmer T. Daily, Once-Weekly, or No Asthma Controller Therapy At All: The Annoying Issue with Disease Remission in Clinical Asthma Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(3):273–275. <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3161ED>.
9. Deschildre A, Roussel J, Drumez E, Abou-Taam R, Rames C, Le Roux P et al. Omalizumab discontinuation in children with severe allergic asthma: An observational real-life study. *Allergy.* 2019;74(5):999–1003. <https://doi.org/10.1111/all.13678>.
10. Rial MJ, Domínguez-Ortega J. Inflammatory Remission in T2 Severe Asthma. *Front Allergy.* 2022;3:923083. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.923083>.
11. Carpij OA, Burgess JK, Kerstjens HAM, Nawijn MC, van den Berge M. A review on the pathophysiology of asthma remission. *Pharmacol Ther.* 2019;201:8–24. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.002>.
12. Sposato B, Bianchi F, Ricci A, Scalese M. Clinical Asthma Remission Obtained with Biologics in Real Life: Patients' Prevalence and Characteristics. *J Pers Med.* 2023;13(6):1020. <https://doi.org/10.3390/jpm13061020>.
13. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(1):CD003559. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4>.
14. Чучалин АГ, Геппе НА, Колосова НГ, Кондюрина ЕГ, Малахов АВ, Мизерницкий ЮЛ, Ревякина ВА. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». 5-е изд. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: https://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/BA_u_deti.pdf.
15. Ненасьева НМ, Курбачева ОМ, Авдеев СН, Федосенко СВ, Емельянов АВ, Белевский АС и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы T2-эндотипа. *Пульмонология.* 2020;30(2):227–244. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
Nenasheva NM, Kurbacheva OM, Avdeev SN, Fedosenko SV, Emelyanov AV, Belevskiy AS et al. Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype. *Pulmonologiya.* 2020;30(2):227–244. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.
16. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1362–1370.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.002>.
17. Faulkner KM, MacDonald K, Abraham I, Alhossan A, Lee CS. "Real-world" effectiveness of omalizumab in adults with severe allergic asthma: a meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(1):73–83. <https://doi.org/10.1080/17446666X.2020.1856658>.
18. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):162–169.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.054>.
19. Vennema MDC, Sabadell C, Picado C. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. *Thorax.* 2018;73(8):782–784. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210017>.
20. Игнатова ГЛ, Ненасьева НМ, Антонов ВН. Возможности снижения дозы генно-инженерных препаратов при тяжелой аллергической бронхиальной астме: теория и практика. *Практическая аллергология.* 2023;(2):26–32. Режим доступа: <https://drive.google.com/file/d/1d22yXh7WTjYjdd80Tj1NqIW3XDuzLkr/view>.
Ignatova GL, Nenasheva NM, Antonov VN. Possibilities of dose reduction of genetically engineered drugs in severe allergic bronchial asthma: theory and practice. *Practical Allergology.* 2023;(2):26–32. (In Russ.) Available at: <https://drive.google.com/file/d/1d22yXh7WTjYjdd80Tj1NqIW3XDuzLkr/view>.
21. Menzella F, Galeone C, Formisano D, Castagnetti C, Ruggiero P, Simonazzi A, Zucchi L. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(4):368–372. <https://doi.org/10.4168/air.2017.9.4.368>.
22. Valverde-Monge M, Sánchez-Carrasco P, Betancor D, Barroso B, Rodrigo-Muñoz JM, Mahillo-Fernández I et al. Comparison of Long-term Response and Remission to Omalizumab and Anti-IL-5/IL-5R Using Different Criteria in a Real-life Cohort of Severe Asthma Patients. *Arch Bronconeumol.* 2024;60(1):23–32. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.11.011>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Трушенко, С.Н. Авдеев

Написание текста – Н.В. Трушенко, Б.А. Лавгинова, В.А. Стенер

Обзор литературы – Н.В. Трушенко, Б.А. Лавгинова, В.А. Стенер

Редактирование – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Trushenko, Sergey N. Avdeev

Text development – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Valeria A. Stener

Literature review – Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Valeria A. Stener

Editing – Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko

Approval of the final version of the article – Sergey N. Avdeev, Natalia V. Trushenko

Информация об авторах:

Трушенко Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; trushenko.natalia@yandex.ru

Лавгинова Баина Баатровна, клинический ординатор кафедры пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; bapus15@yandex.ru

Стенер Валерия Александровна, студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; Valeria.stener@yandex.ru

Авдеев Сергей Николаевич, акад. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; 119048, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; serg_avdeev@list.ru

Information about the authors:

Natalia V. Trushenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Researcher, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; trushenko.natalia@yandex.ru

Baina B. Lavginova, Clinical Resident of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; bapus15@yandex.ru

Valeria A. Stener, Student of the Sklifosovsky of Clinical Medicine Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Valeria.stener@yandex.ru

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119048, Russia; Head of Clinical Department, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; serg_avdeev@list.ru