

Стабильность фенотипов тяжелой бронхиальной астмы

Г.Р. Сергеева[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>, sergeevagr@mail.ru

А.В. Емельянов, <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>, emelav@inbox.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) является гетерогенным заболеванием, при котором выявляются различные фенотипы. Их стабильность изучена недостаточно.

Цель. Оценить стабильность различных фенотипов ТБА у взрослых пациентов в ходе проспективного исследования.

Материалы и методы. В течение 5 лет наблюдались 117 взрослых амбулаторных пациентов с тяжелой аллергической астмой, 51 пациент – с аспириновой ТБА, 59 больных – ТБА с фиксированной обструкцией и 35 пациентов с сочетанием ТБА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), 65 больных – с гормонозависимой ТБА и 89 пациентов, переносивших частые (2 и более в год) обострения ТБА. Выполнялись спирометрия с оценкой обратимости обструкции (спирограф 2120 Vitalograph, Великобритания), оценка атопического статуса (кожные пробы или специфические IgE в сыворотке крови). Содержание эозинофилов в периферической крови (ЭОЗ) определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) измерялся на хемилюминисцентном газоанализаторе (Logan 4100, Великобритания). Контроль БА и качество жизни (КЖ) пациентов оценивались при помощи русскоязычных версий теста ACQ-5 и респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия. Визиты пациентов проводились каждые 3–6 мес. Статистический анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты. В ходе 5-летнего наблюдения стабильность аспириновой ТБА и сочетания тяжелой астмы с ХОБЛ составила 100%. Стабильность аллергической ТБА отмечена в 81% случаев. Фенотип с фиксированной бронхиальной обструкцией был устойчив у 86% больных. Гормонозависимая тяжелая астма была стабильна в 55%. Частые обострения ТБА через 5 лет сохранялись у 28% пациентов.

Выводы. Наиболее стабильными фенотипами ТБА являлись аспириновый и сочетание с ХОБЛ. Менее устойчивы были тяжелая аллергическая, гормонозависимая бронхиальная астма и фенотип с фиксированной бронхиальной обструкцией. Наименее стабильным был фенотип ТБА с частыми обострениями.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гетерогенность, лечение, проспективное исследование, реальная практика

Для цитирования: Сергеева ГР, Емельянов АВ. Стабильность фенотипов тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2024;18(20):60–68. <https://doi.org/10.21518/ms2024-453>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stability of severe asthma phenotypes

Galina R. Sergeeva[✉], <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>, sergeevagr@mail.ru

Aleksandr V. Emelyanov, <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>, emelav@inbox.ru

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. Severe asthma (SA) is a heterogeneous disease with several phenotypes. There are lack of data about its stability. **Aim.** To assess stability of SA phenotypes in adult patients during 5 years follow-up.

Materials and methods. Prospective study included 117 adult outpatients with allergic SA, 51 severe asthmatics with aspirin-induced disease, 59 patient with persistent airflow limitation (PAL) and 35 patients with SA and concomitant COPD, 65 steroid-dependent severe asthmatics and 89 patients with SA and frequent (≥ 2 per year) exacerbations. Spirometry and bronchodilator reversibility testing were carried out; fractional exhaled nitric oxide (FeNO) was measured; hypersensitivity to common inhalant allergens (skin prick and blood specific IgE testing) and peripheral blood eosinophil counts were estimated. Asthma control and asthma-related quality of life were assessed by using ACQ-5 and SGRQ questionnaire.

Results. During 5-year prospective study stability of aspirin-induced SA and SA with COPD was 100%. Allergic phenotype was stable in 81% of SA cases and in patients with changed atopic status we revealed worsening of symptoms and accelerated lung function decline. Stability of SA phenotype with PAL without COPD was 86% and steroid-dependent SA was stable in 55% of cases. After 5 years of treatment frequent exacerbations remained in 28% of severe asthmatics.

Conclusion. The most stable phenotypes of SA were aspirin-induced and asthma with concomitant COPD. Less stable were allergic SA, steroid-dependent SA and phenotype with persistent airflow limitation. The least stable was SA phenotype with frequent exacerbations.

Keywords: asthma, heterogeneity, management, prospective study, real clinical practice

For citation: Sergeeva GR, Emelyanov AV. Stability of severe asthma phenotypes. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(20):60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-453>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Показано, что бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием со значительной вариабельностью клинических проявлений [1]. В европейском исследовании BIOAIR в процессе наблюдения в течение 1 года было установлено, что на вариабельность фенотипов не влияли изменения дозы системных (СГКС) или ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС), а также число обострений [2]. Низкую стабильность (51,4%) при ТБА показали все исходно повышенные маркеры (эозинофилы, нейтрофилы, оксид азота выдыхаемого воздуха), хорошую стабильность продемонстрировали функциональные характеристики (ОФВ₁), качество жизни (КЖ) и контроль астмы (70%). Соответственно, при определении фенотипов астмы нужно учитывать изменчивость показателей функции легких, биомаркеров и контроля астмы и выполнять их повторные измерения [2].

При исследовании стабильности выделенных на основе статистических кластеров фенотипов астмы с интервалом в 10 лет были обследованы более 3 тыс. взрослых пациентов с БА [3]. Средний возраст составил 36 лет, у 45% больных ОФВ₁ был <80% должного, бронхиальная гиперреактивность (БГР) определялась у 41%, симптомы астмы в течение предыдущего года присутствовали у 1/3 пациентов, у 55% пациентов астма дебютировала во взрослом возрасте и относительно небольшая часть больных имела тяжелое течение болезни. С учетом 9 переменных было выделено 7 фенотипов астмы, основанных на выраженности симптомов, наличии атопии и функции легких. Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) была представлена в следующих статистических кластерах: астма неаллергическая (исходно 8%, через 10 лет – 12% пациентов), много симптомов, получают лечение и фенотип аллергической астмы (исходно 18% и через 10 лет – 14% пациентов) с выраженными симптомами, получают лечение, имеют БГР и частую сенсibilизацию к аэроаллергенам. Стабильность фенотипов составила 54–88% [3]. Частота аллергической астмы (наличие сенсibilизации, уровень общего IgE более 100 МЕ/мл) была преимущественно стабильна. Стабильность тяжелой аллергической астмы, в том числе при использовании современной терапии, изучена недостаточно.

Фенотип с фиксированной обструкцией (ФО), особенно при ТБА, представляется стабильным, поскольку связан с уже произошедшим ремоделированием в стенке бронха. Тем не менее, ввиду появления новых методов лечения ТБА (например, бронхиальная термопластика) и нового класса препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) вопрос о стабильности ФО при тяжелом течении астмы представляется актуальным.

В течение последних десятилетий частота гормонозависимой ТБА (ГЗТБА) существенно снизилась, что связано с появлением новых эффективных методов лечения

(ИГКС, ИГКС / ДДБА, ГИБТ). На фоне лечения препаратами ГИБТ по результатам клинических исследований удается примерно в 50% случаев снизить дозу СГКС или полностью от них отказаться, результаты исследований в рутинной клинической практике подтверждают эти выводы, но требуется дальнейшее изучение вопроса [4–7].

Ряд авторов выделяют в отдельный фенотип астму с частыми обострениями, которая характеризуется более высокой потребностью в ИГКС и СГКС, более плохим контролем и качеством жизни, более высоким содержанием эозинофилов в мокроте и ускоренным снижением отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ; к факторам риска частых обострений относятся имеющийся анамнез курения и FeNO более 45 ppb [8]. В настоящее время в международных рекомендациях GINA¹ наиболее значимым фактором риска последующих обострений признаются ранее перенесенные обострения БА.

Таким образом, стабильность встречающихся в повседневной клинической практике фенотипов ТБА изучена пока недостаточно. **Целью** настоящей работы явилась оценка стабильности различных фенотипов ТБА в ходе длительного наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации в исследование были включены взрослые пациенты с ТБА, получавшие высокие дозы ИГКС в сочетании с другими контролирующими препаратами². Пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие и использование полученных медицинских данных, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России. Критериями включения являлись: возраст 18 лет и старше; наличие диагноза ТБА не менее 1 года; получение лечения в амбулаторных условиях; отсутствие противопоказаний для выполнения функциональных и лабораторных методов исследования; способность самостоятельно подписать информированное согласие на участие в данном исследовании. Критерии исключения: любое имеющееся заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты исследования или возможность пациента принимать участие в исследовании (терминальная сердечная недостаточность, тяжелые формы ИБС, тяжелые поражения печени, почек и др.); беременность, грудное вскармливание; любое изменение течения астмы, которое потребовало изменения объема терапии, использования оральных или парентеральных форм ГКС, а также гормонозависимая БА в период 30 дней до визита.

¹ 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024>.

² <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>.

Диагностика фенотипов БА осуществлялась на основе федеральных клинических рекомендаций по бронхиальной астме 2021 г., международных согласительных документов (GINA, 2014–2024³), а также классификации А.Д. Адо и П.К. Булатова 1969 г. с дополнениями Г.Б. Федосеева 1984 г.

Большинство обследованных имели несколько фенотипов. Для оценки их стабильности в течение 5 лет проспективно наблюдались 117 амбулаторных пациентов с аллергической астмой (мужчин 26%) в возрасте 18–76 лет (средний возраст 55 лет). Среди 51 пациента с аспириновой ТБА было 22% мужчин, возраст больных составил от 29 до 67 лет (средний возраст 53 года). У 59 пациентов с ТБА без сопутствующей ХОБЛ исходно имелась ФО (мужчин 23%, возраст 22–81 год, средний возраст 54 года); также наблюдались 35 больных с сочетанием ТБА и ХОБЛ (мужчин 50%, возраст 41–76 лет, средний возраст 58 лет). Среди 65 пациентов с гормонозависимой ТБА (т. е. нуждающихся в приеме СГКС не менее половины времени в году) мужчин было 32%, возраст от 23 до 74 лет, средний возраст составил 53 года. Ретроспективные данные о сроках использования и дозах СГКС были получены из предоставленной больными медицинской документации, включавшей выписные справки стационаров, амбулаторные карты, консультативные заключения и прочее. Исходно частые обострения ТБА (2 и более в год) отмечались у 89 больных (мужчин 30%, возраст 18–81 год, средний возраст 54 года). Визиты пациентов проводились каждые 3–6 мес.

Были получены демографические данные, сведения о курении и ранее выявленных сопутствующих заболеваниях, в том числе ХОБЛ. Анализировались данные об обострениях астмы (ухудшение симптомов, потребовавшее незапланированного обращения за медицинской помощью, госпитализации и/или курса СГКС более 3 дней) за предшествующие 12 мес. Оценивалась проводимая терапия астмы, включающая ингаляционные ИГКС, длительно действующие β_2 -адреномиметики (ДДБА), антихолинергические препараты длительного действия (АХДД), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТ), СГКС, ГИБТ. Дозы ИГКС рассчитывались в мкг в пересчете на беклометазона дипропионат (БДП) [1], СГКС – в пересчете на преднизолон (мг).

Контроль БА оценивался согласно русскоязычной версии вопросника ACQ-5 по контролю астмы по Е.Е. Juniper, 1999. Для оценки КЖ обследованных пациентов применялась русскоязычная версия вопросника госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции (St. George's Respiratory Questionnaire Russian – SGRQ).

При оценке аллергологического статуса пациентов наличие сенсibilизации подтверждалось наличием положительного теста уколом (размер волдыря ≥ 3 мм) либо при выявлении повышенного специфического иммуноглобулина Е (IgE) ($>0,35$ kU) по меньшей мере на один из ингаляционных аллергенов. Уровень общего IgE определялся в сыворотке крови методом иммунофлюоресценции (Immuno-Cap).

Исследование функции внешнего дыхания включало компьютерную спирометрию с оценкой обратимости обструкции бронхов (прироста ОФВ₁ на 12% и 200 мл и более) и величины соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ через 15 мин после ингаляции 400 мкг салбутамола (аппарат Спирометр 2120, Vitalograph, Великобритания). ФО диагностировалась на основании постбронходилатационного ОФВ₁ / ФЖЕЛ $< 0,7$.

Уровень FeNO определялся на хемилюминесцентном газоанализаторе Logan 4100 (Великобритания). Уровень эозинофилов периферической крови оценивался на автоматическом гемоанализаторе. Компьютерногомографическое (КТ) исследование легких проводилось на мультиспиральных томографах пациентам с ТБА, ХОБЛ и при их сочетании.

Все данные респондентов были внесены в единую базу данных. Для анализа использована статистическая программа SAS, версия 9.4. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Нулевая гипотеза (ошибка первого рода) отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Аллергическая (атопическая) ТБА. Исходно 117 больных аллергической ТБА отмечали связь возникновения симптомов ТБА с воздействием ингаляционных аллергенов, atopический статус подтверждался положительными кожными пробами и/или повышенным уровнем специфических IgE к данным ингаляционным аллергенам. Через 5 лет наблюдения 48 пациентов отметили, что ранее значимые аллергены перестали вызывать симптомы астмы. Эти больные повторно были обследованы для оценки atopического статуса: определялись уровни общего и специфических Ig E. Было получено, что при аллергической ТБА у 19% пациентов в течение 5 лет наблюдения выявляемый atopический статус сменился с положительного на отрицательный. В *таблице* представлены характеристики больных со стабильной и нестабильной аллергической ТБА. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1–Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (проценты). Нормальность распределения признаков определялась по методу Колмогорова – Смирнова. При сравнительном анализе групп применялись непараметрические критерии Манна – Уитни (для количественных данных) и χ^2 -тест (для качественных данных).

У пациентов со стабильным atopическим статусом чаще имелся сопутствующий аллергический ринит и сенсibilизация к круглогодичным ингаляционным аллергенам: к клещам домашней пыли, к шерсти кошек и собак (*таблица*). Atopический дерматит разной степени тяжести чаще встречался у пациентов с изменившимся atopическим статусом. Исходно больные аллергической ТБА

³ 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024>.

- **Таблица (начало).** Характеристика пациентов с аллергической тяжелой бронхиальной астмой
- **Table (beginning).** Characteristics of patients with severe allergic asthma

Показатель	Аллергическая ТБА (n = 117)	Стабильная аллерги- ческая ТБА (n = 95) (1)	Нестабильная аллерги- ческая ТБА (n = 22) (2)	p ₁₋₂
Пол женский, n (%)	87 (74)	70 (74)	17 (77)	0,771
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 (24,7–31,2)	27,6 (24,7–31,2)	28,3 (23,1–32,0)	0,573
Возраст, годы	57 (49–62)	58 (48–64)	56 (51–60)	0,718
Длительность астмы, годы	18 (7–30)	19 (7–30)	13 (6–19)	0,086
Позднее начало астмы (≥40 лет), n (%)	57 (49)	43 (45)	14 (64)	0,108
Сенсибилизация к клещам домашней пыли, n (%)	102 (87)	89 (94)	13 (59)	<0,001
Сенсибилизация к аллергенам животных (кошки, собаки и др.), n (%)	64 (55)	59 (62)	6 (27)	0,003
Пыльцевая сенсибилизация, n (%)	43 (37)	33 (35)	10 (45)	0,381
Сенсибилизация к плесневым грибам, n (%)	8 (7)	7 (7)	1 (5)	0,734
Полисенсибилизация (сенсибилизация к ≥3 неродственным аллергенам), n (%)	59 (50)	51 (54)	8 (36)	0,128
Наследственность, отягощенная по атопии, n (%)	67 (63)	52 (55)	15 (68)	0,267
Гормонозависимая астма, n (%)	28(24)	23 (24)	5 (23)	0,921
Аспириновая астма, n (%)	30 (26)	24 (25)	6 (27)	0,846
Курение в настоящее время, n (%)	24 (21)	21 (22)	3 (14)	0,402
Курение в прошлом, n (%)	35 (30)	26 (27)	9 (41)	0,195
ИКЧ, пачко-лет	21 (8–40)	23 (6–40)	20 (9–28)	0,599
Вредные условия на производстве, n (%)	31 (26)	25 (26)	6 (27)	0,923
Стойкая утрата трудоспособности, n (%)	63 (54)	48 (50)	15 (68)	0,127
ХОБЛ, n (%)	28 (24)	22 (23)	6 (27)	0,691
Аллергический ринит, n (%)	108 (92)	90 (95)	18 (82)	0,036
Атопический дерматит в анамнезе, n (%)	15 (13)	9 (9)	6 (27)	0,021
Доля больных с обострениями БА за предшествующий год, n (%)	114 (97)	92 (97)	22 (100)	0,411
Число обострений исходно, n	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	0,313
Число обострений через 5 лет, n	1,0 (0,0–2,0)	1,0 (0,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,558
ОФВ ₁ исходно (% должного)	55 (44–66)	54 (44–65)	59 (51–68)	0,419
ОФВ ₁ через 5 лет (% должного)	55 (43–68)	57 (43–69)	51 (40–62)	0,104
Среднегодовой темп снижения ОФВ ₁ , мл/год	6 (-42–60)	-4 (-48–52)	43 (-4–92)	0,030
Положительный бронходилатационный тест исходно, n (%)	69 (59)	54 (57)	15 (68)	0,334
Положительный бронходилатационный тест через 5 лет, n (%)	63 (54)	52 (55)	11 (50)	0,732
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ после бронхолитика, исходно	0,61 (0,53–0,70)	0,58 (0,52–0,70)	0,64 (0,54–0,70)	0,456
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ после бронхолитика, через 5 лет	0,59 (0,50–0,70)	0,59 (0,50–0,71)	0,56 (0,49–0,64)	0,351
Постбронходилатационное ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70 исходно, n (%)	89 (76)	72 (76)	17 (77)	0,999
Постбронходилатационное ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70 через 5 лет, n (%)	87 (74)	68 (72)	18 (82)	0,999
АСQ-5 исходно, средний балл	2,6 (1,9–3,0)	2,6 (1,8–3,0)	2,8 (2,2–3,0)	0,320
АСQ-5 через 5 лет, средний балл	2,0 (1,2–2,8)	1,8 (1,2–2,7)	2,6 (2,0–3,0)	0,013
АСQ-5 ≥ 1,5 балла исходно, n (%)	96 (82)	78 (82)	18 (82)	0,999

- **Таблица (окончание).** Характеристика пациентов с аллергической тяжелой бронхиальной астмой
- **Table (ending).** Characteristics of patients with severe allergic asthma

Показатель	Аллергическая ТБА (n = 117)	Стабильная аллергическая ТБА (n = 95) (1)	Нестабильная аллергическая ТБА (n = 22) (2)	p_{1-2}
ACQ-5 $\geq 1,5$ балла через 5 лет, n (%)	80 (68)	60 (63)	19 (86)	0,038
SGRQ общий балл исходно	51 (39–65)	50 (35–60)	62 (43–71)	0,031
SGRQ общий балл через 5 лет	46 (34–58)	44 (33–58)	47 (43–59)	0,272
ИГКС, n (%)	117 (100)	95 (100)	22 (100)	0,999
ИГКС, суточная доза (мкг БДП)	1000 (1000–1500)	1000 (1000–2000)	1000 (1000–1000)	0,904
ИГКС / ДДБА, n (%)	116 (99)	95 (100)	21 (95)	0,026
ИГКС / ДДБА / АХДД, n (%)	52 (44)	42 (44)	10 (45)	0,932
АЛТ, n (%)	23 (20)	20 (21)	3 (14)	0,457
ГИБТ (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) исходно, n (%)	5 (4)	5 (5)	0 (0)	0,284
Назначение ГИБТ (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) в течение 5 лет, n (%)	41 (35)	29 (31)	12 (55)	0,034
СГКС, суточная доза (мг преднизолона)	8,0 (5,0–10,0)	8,0 (5,0–10,0)	5,0 (5,0–10,0)	0,639
Длительность приема СГКС (годы)	5,5 (2,0–13,5)	5,0 (2,0–8,0)	10,0 (5,0–25,0)	0,163

со стабильным и изменившимся атопическим статусом не различались по полу, возрасту, длительности и возрасту постановки диагноза астмы, частоте обострений, дозам контролируемых препаратов и уровню контроля БА согласно вопроснику ACQ-5, имели сходные уровни ОФВ₁ и частоту сопутствующего назального полипоза, хронического риносинусита и ХОБЛ. КЖ согласно общему баллу SGRQ при включении в исследование было хуже у пациентов с изменившимся впоследствии атопическим статусом. Через 5 лет в этой группе больных отмечалось более быстрое среднегодовое снижение функции легких по ОФВ₁, хуже был контроль астмы и чаще использовались иммунобиологические препараты по сравнению с пациентами с аллергической ТБА со стабильным атопическим статусом.

Медианные значения общего IgE сыворотки крови были выше в группе со стабильным атопическим статусом как исходно (214 МЕ/мл и 105 МЕ/мл, $p < 0,01$), так и через 5 лет наблюдения (216 МЕ/мл и 31 МЕ/мл, $p < 0,01$) по сравнению с больными с изменившимся атопическим статусом, значимой динамики уровня общего IgE выявлено не было. Исходно у 72% пациентов с аллергической тяжелой астмой был выявлен уровень ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл, в 52% случаев имелся FeNO ≥ 20 ppb. Уровни FeNO и ЭОЗ не различались у пациентов в 2 группах в начале и в ходе исследования, но в целом при аллергической ТБА в течение 5 лет отмечалось снижение FeNO с 18 ppb до 14 ppb ($p < 0,05$). Изменение атопического статуса было ассоциировано с более поздним возникновением симптомов БА ($r = 0,32$, $p < 0,05$) и наличием атопического дерматита во взрослом возрасте ($r = 0,21$, $p < 0,05$), с ускоренным темпом снижения функции легких ($r = 0,20$, $p < 0,05$), с более низким качеством жизни SGRQ исходно ($r = 0,20$, $p < 0,05$) и более низким контролем астмы ACQ-5 через 5 лет ($r = 0,32$, $p < 0,05$), а также с наличием стойкой утраты трудоспособности ($r = 0,19$, $p < 0,05$)

и более частой потребностью в иммунобиологической терапии ($r = 0,20$, $p < 0,05$). Стабильный атопический статус был связан с наличием AP ($r = 0,19$, $p < 0,05$), сенсibilизацией к круглогодичным аллергенам: клещам домашней пыли ($r = 0,42$, $p < 0,05$) и аллергенам животных ($r = 0,29$, $p < 0,05$), а также более высоким уровнем общего IgE сыворотки крови ($r = 0,31$, $p < 0,05$). При этом в обеих группах в течение 5 лет произошло значимое снижение числа обострений ТБА (2,0 исходно и 1,0 через 5 лет, $p < 0,05$), среди пациентов со стабильным атопическим статусом отмечено улучшение контроля астмы согласно вопроснику ACQ-5 (2,6 балла исходно и 1,8 балла через 5 лет, $p < 0,05$), а среди больных с изменившимся атопическим статусом произошло значимое снижение отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ после пробы с бронхолитиком (0,64 и 0,56, $p < 0,05$).

Таким образом, у большинства пациентов с тяжелой аллергической астмой (81%) положительный атопический статус выявляется стабильно, особенно у пациентов с сопутствующим AP и сенсibilизацией к клещам домашней пыли и аллергенам животных. При смене атопического статуса на отрицательный отмечалось ухудшение контроля астмы и ускоренное снижение функции легких.

Аспириновая ТБА. Частота аспириновой астмы среди больных с тяжелым течением заболевания отмечена в 16% случаев (51 пациент). В этой группе больных у 36 больных (71%) имелся также и полипозный риносинусит («астматическая триада»). Двадцать пациентов (39%) регулярно применяли СГКС, у 14 человек (27%) в лечении использовались препараты иммунобиологической терапии. При аспириновой астме исходная частота обострений (2,1 и 2,0, $p > 0,05$) и уровень контроля ACQ-5 (средний балл 2,58 и 2,59, $p > 0,05$) не отличались от группы больных ТБА в целом. В течение 5 лет наблюдения фенотип аспириновой астмы был стабилен в 100% случаев.

Фенотип ТБА с ФО и сочетанием ТБА с ХОБЛ. В течение 5 лет нами проспективно наблюдались 59 пациентов с ТБА без сопутствующей ХОБЛ, исходно имевшие ФО ДП. Стабильно постбронходилатационное $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ < 0,7 определялось у 51 больного (86%). У 8 пациентов с ТБА (среди них 1 мужчина и 7 женщин, возраст 46–58 лет, средний возраст 53 года) ФО перестала выявляться в ходе наблюдения. Среди них аллергическая астма отмечалась в 75% случаев и не было аспириновой и гормонозависимой астмы, 1 пациент отказался от курения, 2 пациента удалили из окружения причинно-значимые аллергены домашних животных, 2 пациента получали ГИБТ (меполизумаб – 1 человек, дупилумаб – 1 человек). При наличии у больных ТБА сопутствующей ХОБЛ (35 длительно наблюдавшихся пациентов) ФО ДП у них стабильно выявлялась на протяжении 5-летнего периода в 100% случаев.

ТБА с частыми (2 и более в год) обострениями. Среди вошедших в группу 5-летнего проспективного наблюдения 129 пациентов с 2 и более обострениями в год исходно переносили 89 человек (69%), через 1 год – 36%, через 2 года – 36%, через 3 года – 25%, через 4 года – 27% и через 5 лет – 25% пациентов. По одному обострению в год стали переносить 29% больных, доля пациентов без обострений составила 22% среди получавших только стандартную терапию и 41% – среди получавших ГИБТ пациентов ($p < 0,05$). Среди пациентов с сохранявшимися частыми обострениями 62% имели аллергическую астму, 28% – сопутствующую ХОБЛ и 25% – ГЗТБА, у 21% отмечалась аспириновая астма. Стабильность фенотипа ТБА с частыми обострениями при использовании современной терапии (в том числе ГИБТ) через 5 лет составила 28%.

Гормонозависимая ТБА (ГЗТБА). Среди больных с ГЗТБА атопия была выявлена у 68% пациентов, в 40% случаев отмечена аспириновая астма, у 43% больных имелся сопутствующий хронический полипозный риносинусит и у 17% – хронический синусит без полипоза. Активно курили 15% больных, бросили курить 25% пациентов. При этом ФО ДП была отмечена у 65% больных, сопутствующая ХОБЛ – в 25% случаев. На период включения в исследование значительная часть пациентов с ГЗТБА имела сопутствующие заболевания, возникновение которых

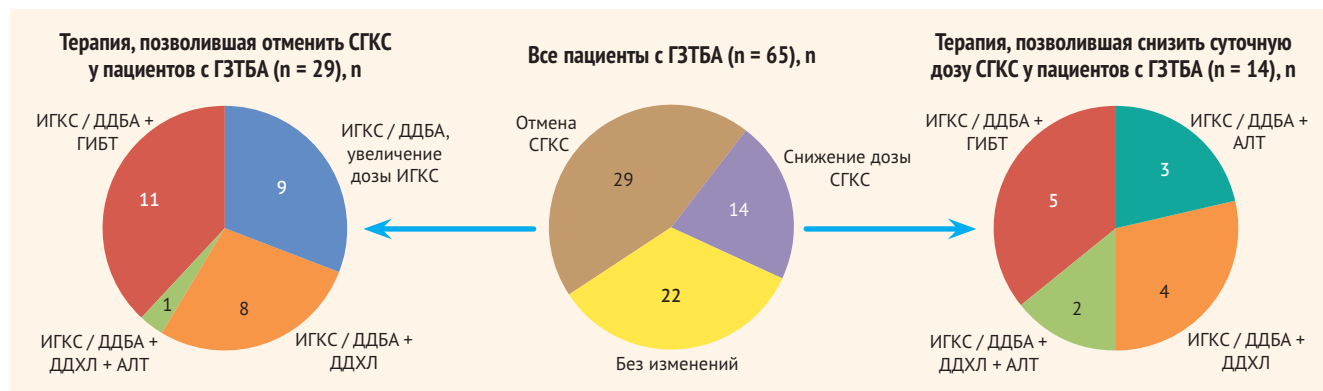
могло быть обусловлено использованием СГКС. Так, артериальная гипертензия отмечалась у 54% больных, ГЭРБ имели 34% пациентов, диагностированный ранее остеопороз с переломами встретился в 23% случаев, ожирение отмечено ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$) у 25%, сахарным диабетом 2-го типа страдали 17% больных ГЗТБА.

В ходе 5 лет проводимого лечения у 45% пациентов (29 человек) с ГЗТБА удалось полностью отменить регулярный прием таблетированных глюкокортикоидов (в среднем это произошло через $2,6 \pm 0,48$ года) при снижении частоты обострений астмы (рис. 1). У 9 больных (31%) это было достигнуто путем увеличения дозы ИГКС в составе комбинированной терапии ИГКС / ДДБА, у 8 человек (28%) – при добавлении АХДД к ИГКС / ДДБА, у 1 пациента – при одновременном использовании ИГКС / ДДБА, АХДД и АЛП. У 11 пациентов ГЗТБА (38%) СГКС удалось отменить при дополнительном лечении ГИБТ (омализумаб получал 1 человек, меполизумаб – 4, бенрализумаб – 3, дупилумаб – 3).

Возможность полной отмены СГКС положительно коррелировала с исходно более высоким предбронходилатационным ($r = 0,27$, $p < 0,05$) и постбронходилатационным ($r = 0,29$, $p < 0,05$) $ОФВ_1$. Отрицательная корреляционная связь выявлена с количеством госпитализаций в течение жизни в связи с обострениями БА ($r = -0,28$, $p < 0,05$) и с более высоким исходным значением $FeNO$ ($r = -0,37$, $p < 0,05$). Снизить дозу СГКС до $7,0 \pm 0,98$ мг в пересчете на преднизолон удалось у 14 человек (22%), при этом возможность уменьшения дозы была связана с исходно более высокой суточной потребностью в СГКС ($r = 0,39$, $p < 0,05$). Использованная в случае снижения дозы СГКС терапия представлена на рис. 1. Соответственно, у 33% больных ГЗТБА не удалось ни отменить СГКС, ни снизить их суточную дозу. В целом в ходе длительного 5-летнего наблюдения в условиях реальной клинической практики гормонозависимый фенотип оказался стабильным у 55% больных ТБА. При использовании современной терапии, включающей ИГКС / ДДБА / ДДХЛ и ГИБТ, у значительной части пациентов удалось полностью отменить пероральные ГКС или снизить их дозу. Предиктором отмены СГКС являлись более высокие исходные показатели функции легких.

● **Рисунок 1.** Потребность в поддерживающей терапии системными глюкокортикоидами у пациентов с гормонозависимой тяжелой бронхиальной астмой ($n = 65$) через 5 лет лечения, %

● **Figure 1.** Need of oral corticosteroid maintenance therapy in patients with steroid-dependent severe asthma ($n = 65$) after 5 years of treatment, %



ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении стабильности разных фенотипов ТБА в ходе 5-летнего проспективного наблюдения (рис. 2) было получено, что с течением времени практически не менялась частота тех фенотипов, в основе которых лежит ремоделирование ДП (сочетание с ХОБЛ, с ФО ДП), либо нарушение метаболизма арахидоновой кислоты (аспириновая астма).

Известно, что atopический (аллергический) фенотип стабилен в течение детства, а также нередко и в течение взрослой жизни, поскольку является генетически обусловленным. Однако суррогатные маркеры атопии могут меняться в течение жизни индивидуума. С помощью существующих методов выявления атопии (специфический IgE крови, кожные прик-тесты) на первом году жизни человека она подтверждается нечасто и до 3-летнего возраста отсутствует корреляция между симптомами (свистящие хрипы) и уровнем IgE в сыворотке крови [1]. Уровень IgE нарастает до 20 лет, остается стабильным в 20–50 лет, а затем существенно снижается и выходит на плато после 60 лет; БГР повышается в детстве и снижается с возрастом [8]. В детской популяции (возраст 1,5–11,5 года) стабильность atopического фенотипа составляла более 80% и частота его с возрастом увеличивалась, тогда как частота неатопического фенотипа снижалась с 35% в 1,5 года до 8% в 11,5 лет [9]. Причины изменения аллергического фенотипа изучены недостаточно. Не исключено, что они могут быть связаны с возрастным снижением уровня IgE у части пациентов. Уменьшение частоты проявлений аллергической астмы с возрастом ранее было описано другими авторами [1, 10].

Стабильность atopического фенотипа представляет прогностически более благоприятной, так как у больных ТБА с изменившимся atopическим статусом отмечалось ускоренное снижение функции легких и худший контроль астмы через 5 лет. Сходные данные были опубликованы в работе A. Boudier et al. после проведения кластерного анализа 3 когорт больных с различными фенотипами БА, где было показано, что при неаллергическом фенотипе симптомы с течением времени усиливаются больше, чем при аллергическом [3].

Основной причиной развития ФО ДП в настоящее время считается их ремоделирование, которое включает в себя широкий перечень патофизиологических и структурных изменений [11]. Последние последовательно приводят к утолщению стенки ДП и сужению их просвета, при этом снижается и растяжимость ДП. Ремоделирование ДП присутствует при

легкой, и при среднетяжелой астме, но наиболее выраженные изменения отмечаются при тяжелом течении заболевания [12]. Воспаление ДП (преимущественно эозинофильное) при БА влияет на толщину стенки бронха и затрагивает пространство снаружи от стенки бронха и окружающую альвеолярную ткань [13, 14]. ФО наиболее часто встречается при тяжелом течении и при более длительном течении БА [15]. Наличие ФО связывается с ускоренным снижением легочной функции и более частыми обострениями заболевания [16]. Известно, что при БА раннее назначение ИГКС, уменьшающих выраженность эозинофильного воспаления, предотвращает потерю легочной функции [17]. Кроме воспаления, патогенез формирования ФО при БА может включать старение легких, раннее снижение их функции, а также генетические факторы, воздействие поллютантов, использование стероидов, курение, частые обострения и др.

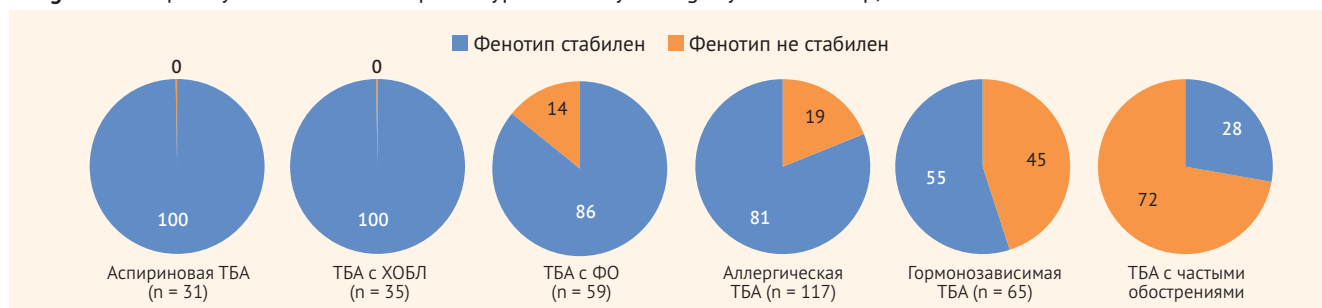
Нами ранее при ретроспективном анализе данных было получено, что ФО ДП являлась стабильным фенотипом почти у 4/5 (79%) пациентов с астмой разной степени тяжести [18]. Стабильность ФО в нашей работе была связана с тяжестью течения БА, возрастом больных и длительностью астмы, наличием в анамнезе перенесенных пневмоний. В 12-месячном проспективном исследовании у большинства пациентов с БА (86%) фиксированная бронхиальная обструкция также являлась стабильным фенотипом [19].

Представляют интерес те немногочисленные пациенты с ТБА и исходно имевшейся ФО, у которых в ходе лечения произошло восстановление обратимости бронхиальной обструкции. В одногодичном проспективном исследовании было показано, что это наблюдалось у 1 из 37 больных ТБА, а среди больных БА разной степени тяжести переход ФО ДП в обратимую был ассоциирован с исходно более высокими показателями функции легких [19]. При длительном ретроспективном наблюдении у части пациентов также наблюдалось исчезновение ФО, в том числе у 6 пациентов с ТБА, 5 из которых получали ГИБТ (омализумаб, меполизумаб или дупилумаб) помимо стандартной терапии [18]. В настоящей работе среди 14% больных ТБА, у которых в течение 5 лет перестала выявляться ФО, также были больные, получавшие ГИБТ, прекратившие курить и удалившие из своего окружения причинно-значимые аллергены.

Представляются практически важными данные об эффективности современной терапии, используемой в лечении больных ТБА. Полученные в *post hoc* анализе исследований TRIMARAN и TRIGGER результаты показали, что

● **Рисунок 2.** Частота стабильности фенотипов тяжелой бронхиальной астмы по данным 5-летнего проспективного наблюдения, %

● **Figure 2.** Frequency of severe asthma phenotypes stability during 5-year follow-up, %



у пациентов с неконтролируемой БА без ХОБЛ, но имевших $ОФВ_1 \leq 80\%$ должного и $ОФВ_1/ФЖЕЛ \leq 0,7$ эффективность лечения ультрамелкодисперсной комбинацией ИГКС / ДДБА / ДДХЛ не отличалась от общей популяции больных [20]. Данные анализа рандомизированных клинических исследований (РКИ) с препаратами ГИБТ у пациентов с ТБА показали, что наличие ФО не влияет на результаты лечения [21, 22]. Применение регулярной поддерживающей терапии, современных иммунобиологических препаратов, прекращение курения и выполнение рекомендаций по созданию гипоаллергенного быта у некоторых пациентов с ТБА могут помочь в исчезновении ФО ДП [19].

Согласно полученным в настоящей работе данным, при использовании современных методов лечения ТБА, в том числе ГИБТ, почти в половине случаев за 5 лет удавалось отменить СГКС, длительный прием которых приводит к развитию многочисленных побочных эффектов. Аналогичные результаты были получены в РКИ [5–7]. У части больных удалось снизить дозу этих препаратов. Почти в $\frac{3}{4}$ случаев на фоне проводимой терапии и наблюдения в специализированном центре прекращались частые (2 и более за год) тяжелые обострения астмы. Известно, что они во многом обуславливают социальное и финансовое бремя этого заболевания и также несут в себе выраженные риски неблагоприятных исходов. Соответственно, более нестабильной и поддающейся современному лечению является гормонозависимая астма, а также фенотип с частыми обострениями.

Для подбора эффективного лечения взрослых пациентов с астмой, помимо клинических фенотипов, активно используются биомаркеры, выделяются воспалительные фенотипы заболевания и эндотипы. Среди воспалительных подтипов, выделенных при изучении индуцированной мокроты у больных БА на основании соотношения эозинофилов и нейтрофилов (эозинофильный, нейтрофильный, смешанный и малогранулоцитарный), хорошую стабильность как через 4 нед., так и через 5 лет продемонстрировал неэозинофильный подтип [23].

При ТБА стабильность биомаркеров, в частности, маркеров Т2-воспаления, активно изучается на фоне стандартной терапии и под влиянием ГИБТ. Многие маркеры показывают значительную вариабельность. Например, среди получавших плацебо бенрализумаба пациентов в КИ SIROCCO и CALIMA было показано, что уровень ЭОЗ (менее 150 кл/мкл, 150–300 кл/мкл и более 300 кл/мкл) значительно меняется с течением времени: через 3 мес. 56% больных, а в течение 12 мес. – 65% больных перешли в другую группу по уровню ЭОЗ [24]. В ретроспективном исследовании H. Li et al. 2021 г. выявлено, что в течение 5 лет примерно у 50% пациентов с ТБА уровни ЭОЗ флюктуировали около пограничного уровня 150 кл/мкл и более чем у половины больных FeNO сохранялся выше 19,5 ppb или 25 ppb, а 30% больных пересекали эти значения; статистически были выделены кластеры пациентов с ТБА со стабильно низкими маркерами Т2-воспаления, с умеренно повышенными стабильными значениями и с нарастающими значениями маркеров [25]. В европейском исследовании BIOAIR в когорте взрослых больных БА в течение одного года изучались определенные при помощи биомаркеров или функциональных показателей фенотипы

и получено, что на их вариабельность не влияли изменения дозы СГКС или ИГКС, а также число обострений [26]. Низкую стабильность (51,4%) при ТБА показали все исходно повышенные маркеры (эозинофилы, нейтрофилы, FeNO), хорошую стабильность продемонстрировали функциональные характеристики (ОФВ₁), КЖ и контроль астмы (70%). Нам ранее было показано, что в течение 5-летнего лечения препаратами ГИБТ у больных ТБА отмечалось быстрое и стойкое снижение показателей Т2-воспаления (ЭОЗ и FeNO), что сопровождалось выраженным и стойким снижением частоты обострений, уменьшением зависимости от СГКС, но доля пациентов с ФО ДП значимо не менялась [27]. Соответственно, при отборе пациентов с ТБА для последующего лечения, в том числе препаратами биологической терапии, однократной оценки маркеров Т2-воспаления недостаточно, что подтверждает рекомендация GINA⁴ о желательности трехкратной оценки.

Представляется целесообразным комбинировать данные о клинических фенотипах ТБА и выявляемые воспалительные характеристики. В работе T.N. Tran et al. 2016 г. изучалось сочетание атопической, эозинофильной и Т2-астмы и было получено, что в общей популяции больных астмой около 70% имели один из этих фенотипов [28]. В исследовании ADEPT на протяжении года наблюдался 51 пациент с ТБА и было показано, что в группе средние значения как клинических характеристик, так и биомаркеров были стабильны, хотя имелась индивидуальная вариабельность. В частности, при тяжелой астме стабилен был низкий уровень контроля более 1,5 балла согласно вопроснику ACQ-7, величина отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, хорошая воспроизводимость получена для FeNO, причем значения FeNO < 35 ppb были более стабильны, чем FeNO > 35 ppb [29]. При помощи кластерного анализа в международном исследовании тяжелой БА (SARP) устойчиво выделялись, в частности, группы больных с определенными клиническими и воспалительными характеристиками:

- 1) аллергическая астма с ранним дебютом,
- 2) аллергическая астма с ранним дебютом, которая впоследствии приобрела среднетяжелое и тяжелое течение,
- 3) неаллергическая эозинофильная астма с поздним началом,
- 4) неаллергическая неэозинофильная астма с поздним началом [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее стабильными фенотипами ТБА в течение 5 лет являлись аспириновый и сочетания с ХОБЛ, менее стабильными были фенотип с ФО ДП и атопический. В значительной степени подвергались обратному развитию фенотип ГЗТБА (стабильность 55%) и с частыми (2 и более) обострениями (стабильность 28%).



Поступила / Received 30.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2024
Принята в печать / Accepted 22.09.2024

⁴ 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024>.

Список литературы / References

- Clough JB. Phenotype stability in asthma and atopy in childhood. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(1 Suppl.):22–36. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.0280s1022.x>.
- Kupczyk M, Dahlén B, Sterk PJ, Nizankowska-Mogilnicka E, Papi A, Bel EH et al. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy*. 2014;69(9):1198–1204. <https://doi.org/10.1111/all.12445>.
- Boudier A, Curjuric I, Basagaña X, Hazgui H, Anto JM, Bousquet J et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pooled analysis of three cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):550–560. <https://doi.org/10.1164/rccm.201301-0156oc>.
- Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J et al. Adrenal function recovery after durable oral corticosteroid sparing with benralizumab in the PONENTE study. *Eur Respir J*. 2022;60(6):2103226. <https://doi.org/10.1183/13993003.03226-2021>.
- Menzies-Gow A, Corren J, Bel EH, Maspero J, Heaney LG, Gurnell M et al. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial. *ERJ Open Res*. 2019;5(3):00009–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00009-2019>.
- Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–2485. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1804093>.
- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189–1197. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1403291>.
- Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH, Papi A, Chanez P et al. Frequent exacerbators—a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(2):212–221. <https://doi.org/10.1111/cea.12179>.
- Garden FL, Simpson JM, Mellis CM, Marks GB. Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis. *Eur Respir J*. 2016;47(2):499–509. <https://doi.org/10.1183/13993003.00284-2015>.
- Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(5):711–716. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(87\)90292-2](https://doi.org/10.1016/0091-6749(87)90292-2).
- James AL, Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur Respir J*. 2007;30(1):134–155. <https://doi.org/10.1183/09031936.00146905>.
- Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest*. 2007;132(6):1882–1889. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0713>.
- Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1505–1510. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.5.8912772>.
- Dolnikoff M, da Silva LF, de Araujo BB, Gomes HA, Ferezian S, Mulder A et al. The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1090–1097.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.032>.
- Lee T, Lee YS, Bae YJ, Kim TB, Kim SO, Cho SH et al. Smoking, longer disease duration and absence of rhinosinusitis are related to fixed airway obstruction in Koreans with severe asthma: findings from the COREA study. *Respir Res*. 2011;12(1):1. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-1>.
- Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(4):830–837. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.003>.
- Haahela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med*. 1994;331(11):700–705. <https://doi.org/10.1056/nejm199409153311103>.
- Сергеева ГР, Емельянов АВ, Лешенкова ЕВ, Знахуренко АА, Реброва СА, Асатиани НЗ. Стабильность фиксированной обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой по данным ретроспективного исследования. *Российский аллергологический журнал*. 2018;15(1):87–89. <https://doi.org/10.36691/RJA76>.
- Sergeeva GR, Emelyanov AV, Leshenkova EV, Znakhurenko AA, Rebrova SA, Asatiani NZ. Stability of fixed airflow limitation in patients with bronchial asthma: a retrospective study. *Russian Journal of Allergy*. 2018;15(1):87–89. <https://doi.org/10.36691/RJA76>.
- Сергеева ГР, Емельянов АВ, Лешенкова ЕВ, Знахуренко АА, Реброва СА, Асатиани НЗ. Стабильность фиксированной обструкции дыхательных путей у больных бронхиальной астмой. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(51):130–131. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yukoex>.
- Sergeeva GR, Emelyanov AV, Leshenkova EV, Znakhurenko AA, Rebrova SA, Asatiani NZ. Stability of fixed airflow limitation in patients with bronchial asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(51):130–131. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yukoex>.
- Singh D, Virchow JC, Canonica GW, Vele A, Kots M, Georges G, Papi A. Extrafine triple therapy in patients with asthma and persistent airflow limitation. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2000476. <https://doi.org/10.1183/13993003.00476-2020>.
- Chipps BE, Hirsch I, Trudo F, Alacqua M, Zangrilli JG. Benralizumab efficacy for patients with fixed airflow obstruction and severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):79–86. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.10.006>.
- Hanania NA, Fortis S, Haselkorn T, Gupta S, Mumneh N, Yoo B et al. Omalizumab in Asthma with Fixed Airway Obstruction: Post Hoc Analysis of EXTRA. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(1):222–228. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.006>.
- Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006;11(1):54–61. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x>.
- Lugogo NL, Kreindler JL, Martin UJ, Cook B, Hirsch I, Trudo FJ. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(2):171–176. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.04.011>.
- Li H, Zhang Q, Wang J, Gao S, Li C, Wang J et al. Variability of Type 2 inflammatory markers guiding biologic therapy of severe asthma: A 5-year retrospective study from a single tertiary hospital. *World Allergy Organ J*. 2021;14(9):100547. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100547>.
- Kupczyk M, Dahlén B, Sterk PJ, Nizankowska-Mogilnicka E, Papi A, Bel EH et al. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy*. 2014;69(9):1198–1204. <https://doi.org/10.1111/all.12445>.
- Сергеева ГР, Емельянов АВ. Эффективность и безопасность иммунобиологических препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):240–245. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202626>.
- Sergeeva GR, Emelyanov AV. Effectiveness and safety of biological therapy in patients with severe asthma in a real clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(3):240–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202626>.
- Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, Chipps BE. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(1):37–42. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.10.027>.
- Silkoff PE, Laviolette M, Singh D, FitzGerald JM, Kelsen S, Backer V et al. Longitudinal stability of asthma characteristics and biomarkers from the Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics (ADEPT) study. *Respir Res*. 2016;17:43. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0360-5>.
- Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.031>.

Вклад авторов: Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Сергеева Галина Раисовна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; sergeevagr@mail.ru

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; emelav@inbox.ru

Information about the authors:

Galina R. Sergeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pulmonology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; sergeevagr@mail.ru

Aleksandr V. Emelyanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; emelav@inbox.ru