

Опыт применения тезепелумаба у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой: акцент на ранний ответ (3 и 6 месяцев терапии)

В.В. Наумова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

Н.А. Эсаулова², <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>, esanat1@yandex.ru

А.Ю. Петухова³, <https://orcid.org/0000-0002-5103-2446>, anna-petuhova@mail.ru

Е.К. Бельтюков¹, <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>, asthma@mail.ru

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50

³ Центральная городская клиническая больница №6; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 34

Резюме

Введение. Тезепелумаб – первый биологический препарат, нацеленный на TSLP, показанный для лечения неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) независимо от фенотипа/эндотипа. Данные о его эффективности в реальной клинической практике в России ограничены.

Цель. Оценить клиническую эффективность и безопасность тезепелумаба у пациентов с ТБА через 3 и 6 мес. терапии.

Материалы и методы. Проведено проспективное многоцентровое исследование, в которое включен 21 пациент с ТБА (16 – Т2-эндотип, 5 – неТ2-эндотип). Оценка эффективности проводилась до начала терапии, через 3 и 6 мес. по динамике контроля астмы (опросник АСТ), частоте обострений, потребности в системных глюкокортикостероидах (СГКС) и короткодействующих бронхолитиках (КДБЛ), функции внешнего дыхания (ОФВ₁), уровню эозинофилов крови и назальных симптомов (SNOT-22).

Результаты. Через 3 мес. терапии в общей группе достигнуто статистически значимое улучшение контроля астмы: балл по АСТ вырос с 15,00 [10,00–18,00] до 22,00 [20,00–24,00] ($p < 0,001$). Доля пациентов с неконтролируемой астмой снизилась с 94,4 до 22,2%. Потребность в КДБЛ снизилась с 28,00 до 14,00 доз/нед ($p < 0,001$), а постоянный прием СГКС был отменен всем пациентам. Выявлена гетерогенность ответа: в подгруппе Т2-астмы частота обострений значимо снизилась с $4,33 \pm 2,67$ до $2,00 \pm 2,70$ /год ($p = 0,032$), тогда как в подгруппе неТ2-астмы отмечена тенденция к ее увеличению. Назальные симптомы (SNOT-22) значимо уменьшились с 35,00 до 28,50 балла ($p = 0,007$). За 6 мес. у 5 пациентов положительная динамика сохранялась. Нежелательных явлений не зарегистрировано.

Выводы. Тезепелумаб продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в реальной клинической практике у пациентов с ТБА, особенно с Т2-эндотипом. Полученные данные подчеркивают необходимость дальнейшего накопления данных по применению тезепелумаба в реальной клинической практике для различных групп пациентов.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, таргетная терапия, генно-инженерные биологические препараты, тезепелумаб, ранний ответ

Для цитирования: Наумова ВВ, Эсаулова НА, Петухова АЮ, Бельтюков ЕК. Опыт применения тезепелумаба у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой: акцент на ранний ответ (3 и 6 месяцев терапии). *Медицинский совет.* 2025;19(20):39–48. <https://doi.org/10.21518/ms2025-502>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tezepelumab experience in patients with severe uncontrolled asthma: Focus on early response (3 and 6 months of therapy)

Veronika V. Naumova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

Natalia A. Esaulova², <https://orcid.org/0000-0001-9565-3570>, esanat1@yandex.ru

Anna Yu. Petukhova³, <https://orcid.org/0000-0002-5103-2446>, anna-petuhova@mail.ru

Evgeny K. Beltyukov¹, <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>, asthma@mail.ru

¹ Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Ural Research Institute for Phthisiopulmonology; 50, 22nd Party Congress St., Ekaterinburg, 620039, Russia

³ City Clinical Hospital No. 6; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620102, Russia

Abstract

Introduction. Tezepelumab is the first biologic targeting TSLP approved for uncontrolled severe asthma (SA) regardless of phenotype/endotype. Data on its effectiveness in real-world clinical practice in Russia are limited.

Aim. To evaluate the clinical effectiveness and safety of tezepelumab in patients with SA over 3 and 6 months of therapy.

Materials and methods. A prospective, multicenter study included 21 patients with SA (16 with T2-endotype, 5 with non-T2-endotype). Effectiveness was assessed at baseline, 3, and 6 months based on dynamics in asthma control (ACT questionnaire), exacerbation rate, systemic glucocorticosteroids (SGCS), short-acting bronchodilators (SABD) use, lung function (FEV₁), blood eosinophil count, and nasal symptoms (SNOT-22).

Results. At 3 months, significant improvement in asthma control was achieved: the ACT score increased from 15.00 [10.00–18.00] to 22.00 [20.00–24.00] ($p < 0.001$). The proportion of patients with uncontrolled asthma decreased from 94.4% to 22.2%. SABD use decreased from 28.00 to 14.00 doses/week ($p < 0.001$), and regular SGCS use was discontinued in all patients. Response heterogeneity was observed: the T2-subgroup showed a significant reduction in annualized exacerbation rate from 4.33 ± 2.67 to 2.00 ± 2.70 ($p = 0.032$), whereas a trend towards increase was noted in the non-T2-subgroup. Nasal symptoms (SNOT-22) significantly decreased from 35.00 to 28.50 points ($p = 0.007$). In 5 patients followed for 6 months, the positive dynamics persisted. No adverse events were reported.

Conclusions. Tezepelumab demonstrated high effectiveness and safety in real-world clinical practice in patients with SA, particularly those with a T2-endotype. The findings underscore the need for further data accumulation on tezepelumab use in real-world practice across different patient groups.

Keywords: severe bronchial asthma, targeted therapy, genetically engineered biological drugs, Tezepelumab, early response

For citation: Naumova VV, Esaulova NA, Petukhova AYU, Beltyukov EK. Tezepelumab Experience in patients with severe uncontrolled asthma: Focus on early response (3 and 6 months of therapy). *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(20):39–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-502>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) представляет собой гетерогенное заболевание, оказывающее значительное влияние на качество жизни пациентов и предъявляющее высокие требования к системе здравоохранения [1–5]. Несмотря на применение стандартной терапии, включая высокодозные ингаляционные глюкокортикостероиды и длительнодействующие бронходилататоры, у многих пациентов сохраняется неконтролируемое течение болезни, характеризующееся частыми обострениями, персистирующей обструкцией дыхательных путей и потребностью в пероральных кортикостероидах [2, 6–10].

Традиционно фокус биологической терапии был сосредоточен на T2-эндотипе астмы, ассоциированном с эозинофильным воспалением. В то же время, по данным международных программ U-BIOPRED, SARP, 30–50% пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы (БА) имеют неT2-эндотип (T2-low) [11, 12]. Для этих пациентов до недавнего времени не было иммунобиологических методов лечения. Важным аспектом является и высокая коморбидность ТБА, среди которой особое место занимают хронические риносинуситы (ХРС). ХРС с назальными полипами (ХРСсПН) тесно ассоциирован с T2-воспалением, в то время как ХРС без полипов (ХРСбПН) может встречаться при разных фенотипах астмы и существенно отягощает ее течение, усугубляя назальную симптоматику и снижая качество жизни пациентов [13–16].

Ключевую роль в инициации и поддержании воспаления при T2-астме и ХРСсПН играет цитокин-тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), относящийся к «верхним», или аларминовым, цитокинам [17, 18]. Тезепелумаб – первое человеческое моноклональное антитело, нацеленное на TSLP. Блокируя его взаимодействие с рецептором, препарат прерывает воспалительный каскад на самой ранней стадии, что потенциально обеспечивает его эффективность при широком спектре фенотипов астмы,

включая неT2, а также при сопутствующих заболеваниях верхних дыхательных путей [19–21].

Крупные рандомизированные клинические исследования (РКИ) IIb и III фазы, PATHWAY и NAVIGATOR, продемонстрировали эффективность тезепелумаба в снижении частоты обострений и улучшении функции легких у пациентов с неконтролируемой ТБА, включая подгруппу с низким уровнем эозинофилов [22, 23]. Однако данные о динамике ключевых клинико-функциональных показателей, а также о влиянии на назальные симптомы у пациентов с коморбидным ХРС в самой ранней фазе лечения (первые 3–6 мес.) в условиях реальной клинической практики остаются ограниченными. Изучение раннего ответа, в т. ч. с учетом эндотипических особенностей (T2/неT2) и предыдущего статуса иммунобиологической терапии, имеет важное значение для оптимизации ведения пациентов, прогнозирования долгосрочного успеха терапии и обоснования дальнейшего применения препарата.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность анти-TSLP-терапии тезепелумабом у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в краткосрочной перспективе (через 3 и 6 мес. терапии).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное проспективное многоцентровое исследование на базе ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России и ГБУЗ СО «ЦГКБ №6». Протокол исследования был единым для всех участвующих центров.

Для лечения больных ТБА применялся генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) тезепелумаб, обладающий способностью блокировать TSLP и тем самым оказывать противовоспалительный эффект на слизистую дыхательных путей. Включение в исследование больных ТБА, которым был назначен тезепелумаб, проводилось с ноября 2024 г. по июль 2025 г. В исследование

включались пациенты с Т2- и неТ2-тяжелой бронхиальной астмой, старше 18 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование были планирование беременности, беременность, период грудного вскармливания, тяжелые сопутствующие заболевания (нестабильная стенокардия, ХСН III и IV функционального класса, хроническая болезнь почек С4 и С5 стадий, цирроз печени, подозрение на онкологические заболевания или верифицированные онкологические заболевания, туберкулез).

В рамках Т2-эндотипа бронхиальной астмы определялись аллергический, неаллергический (эозинофильный), смешанный фенотипы. Аллергический фенотип устанавливался при наличии у пациента клинически значимых реакций со стороны дыхательных путей при контакте с респираторными аллергенами с подтвержденной сенсибилизацией к этим аллергенам, возрасте дебюта астмы младше 18 лет; вспомогательными признаками были наличие аллергического ринита и/или атопического дерматита. Неаллергическую (эозинофильную) астму определяли у пациентов с дебютом БА в 32 года и старше, отсутствием доказанной аллергии, эозинофилами крови ≥ 150 кл/мкл; наличие ХРСсПН и/или гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) расценивалось как вспомогательные признаки. Больные с дебютом БА в интервале от 18 до 32 лет, комбинацией доказанной аллергии с эозинофилией крови ≥ 300 кл/мкл соответствовали смешанному фенотипу Т2-астмы; вспомогательными признаками смешанного фенотипа были наличие ХРСсПН и/или гиперчувствительности к НПВП, положительные результаты аллергообследования и/или наличие аллергического ринита.

НеТ2-эндотип ТБА устанавливался у пациентов с эозинофилами периферической крови менее 150 кл/мкл как минимум в 2 анализах крови вне приема СГКС.

Тезепелумаб назначался в соответствии с инструкцией подкожно 210 мг 1 раз в 4 нед.

Проведение исследования и форма информированного согласия для пациента прошли этическую экспертизу в локальном этическом комитете ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (протокол №1 от 24.02.2025 г.) и ГБУЗ СО «ЦГКБ №6» (протокол №9 от 21.10.2024 г.).

Оценка эффективности тезепелумаба (анализ «до – после») проводилась в общей группе, в эндотипических подгруппах (Т2- и неТ2-астма), а также среди бионаивных пациентов и пациентов, переведенных с другой таргетной терапии. Анализировались следующие показатели: уровень контроля ТБА по АСТ-опроснику (Asthma Control Test), доля пациентов с неконтролируемой астмой, потребность в СГКС и короткодействующих бронхолитиках (КДБЛ), количество обострений и госпитализаций из-за обострений астмы, функция внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), бронходилатационный тест (БДТ)), количество эозинофилов периферической крови. Оценивалось влияние препаратов на назальные симптомы (опросник SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test)). Контрольные оценочные визиты проводились до начала терапии, через 3 и 6 мес. приема тезепелумаба.

Для сравнения частоты обострений и госпитализаций использовались данные за год, предшествующий началу терапии тезепелумабом. Показатели за период терапии (3 или 6 мес.) были стандартизированы до среднегодовых значений по формуле:

$$\text{частота после} = (\text{число событий за период}) / (\text{длительность периода в годах}).$$

Длительность в годах для 3-месячного наблюдения составляет 0,25, для 6-месячного наблюдения – 0,5.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.9.4 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка.

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, 95%-ные доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления менее 10).

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95%-ным доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера – Имана с поправкой Холма.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании принял участие 21 пациент, из них 66,7% женщин ($n = 14$), 33,3% мужчин ($n = 7$). Большинство пациентов составляли группу Т2-астмы (76,2%, $n = 16$), из них 13 больных имели неаллергический эозинофильный фенотип (81,2%), 2 пациента – смешанный фенотип (12,5%), 1 больной – аллергический фенотип (6,2%). У 5 пациентов (23,5%) была подтверждена неТ2-астма (неаллергический неэозинофильный фенотип). В группе Т2-астмы преобладали женщины (75,0%), в группе неТ2-астмы – мужчины (60,0%). Пациенты с неТ2-астмой были незначительно старше ($p = 0,457$) и имели более высокий индекс массы тела ($p = 0,215$) (табл. 1). Бионаивные пациенты составляли большинство (71,4%, $n = 15$) как в общей группе, так и в рамках эндотипических подгрупп. Пациенты, ранее получавшие ГИБП, относились к группе Т2-астмы; перевод на тезепелумаб был обусловлен неэффективностью предшествующей терапии дупилумабом ($n = 3$), бенрализумабом ($n = 2$) или омализумабом ($n = 1$). У 76,2% ($n = 16$) пациентов наблюдались сопутствующие хронические воспалительные заболевания носа (ХВЗН). В группе Т2-астмы 56,3% больных ($n = 9$) имели ХРСсПН, в группе неТ2-астмы 80% ($n = 4$) пациентов страдали от ХРС (по 2 пациента с полипами и без полипов). Эндотипические группы значимо отличались по исходному количеству эозинофилов периферической крови: 290,00 кл/мкл (Q1–Q3: 196,25–416,75) – у пациентов с Т2-астмой и 68,00 кл/мкл (Q1–Q3: 61,00–83,00) – у пациентов с неТ2-астмой ($p = 0,002$). Статистически значимых различий между группами по функции внешнего дыхания не было, но у пациентов с неТ2-астмой исходный ОФВ₁ соответствовал тяжелой обструкции, с Т2-астмой – средней степени обструкции ($p = 0,679$). Результаты бронходилатационного теста как в абсолютных (Δ ОФВ₁, мл), так и в относительных значениях (Δ ОФВ₁, %) были ниже в группе пациентов с неТ2-эндотипом БА по сравнению с группой Т2-астмы ($p = 0,517$ и $p = 0,405$ соответственно) (табл. 1).

В течение первых 3 мес. таргетной терапии тезепелумабом в общей группе пациентов наблюдалось статистически значимое улучшение контроля астмы. Средний балл по опроснику АСТ увеличился с 15,00 (10,00–18,00) до 22,00 (20,00–24,00; $p < 0,001$). Доля пациентов с неконтролируемым течением заболевания снизилась с 94,4% ($n = 17$) до 22,2% ($n = 4$). При этом у большинства пациентов (61,1%, $n = 11$) был достигнут частичный контроль, а у 16,7% ($n = 3$) – полный контроль ($p < 0,001$).

При анализе в эндотипических подгруппах было показано, что частичного контроля за 3 мес. достигли пациенты как с Т2-эндотипом (увеличение АСТ с 13,50 (9,25–18,00) до 22,00 (17,75–24,00); $p < 0,001$), так и с неТ2-эндотипом астмы (с 17,00 (15,50–18,50) до 22,00 (21,75–22,75); $p = 0,125$). Статистически значимой разницы между подгруппами не было ни в исходной точке ($p = 0,219$), ни на 3-м мес. ($p = 0,517$).

Оценка эффективности, в зависимости от статуса предыдущей терапии, также выявила положительную

динамику. Клинически значимое улучшение контроля астмы (прирост по АСТ на 6 баллов) наблюдалось как у бионаивных пациентов (с 16,00 (10,00–18,00) до 22,00 (21,00–24,00); $p < 0,001$), так и у пациентов, переведенных с другой таргетной терапии (с 14,00 (13,00–16,00) до 20,00 (17,00–22,00); $p = 0,062$). Значимых межгрупповых различий как на старте ($p = 0,620$), так и на 3-м мес. визита ($p = 0,341$) не зарегистрировано.

Использование КДБЛ уменьшилось с 28,00 (Q1–Q3: 14,00–38,50) до 14,00 (Q1–Q3: 3,62–14,00) доз в неделю на одного пациента ($p < 0,001$). Аналогичная динамика наблюдалась в эндотипических подгруппах: как при Т2-эндотипе ($p < 0,001$), так и при неТ2-эндотипе астмы ($p = 0,125$), где средние показатели также снизились с 28,00 до 14,00 доз в неделю. Схожая тенденция к снижению была зарегистрирована и среди пациентов с разным статусом предшествующего лечения: у бионаивных пациентов – с 31,50 (17,50–42,00) до 14,00 (1,94–19,25) ($p = 0,002$), а у пациентов, переведенных с другой терапии, – с 21,00 (14,00–28,00) до 14,00 (14,00–14,00) ($p = 0,102$). При этом статистически значимых различий ни между эндотипическими подгруппами, ни между подгруппами с разным статусом предшествующей терапии зафиксировано не было.

До начала терапии тезепелумабом 68,4% ($n = 13$) пациентов получали СГКС курсами при обострениях, а 31,6% ($n = 6$) – на постоянной основе. Через 3 мес. лечения постоянный прием СГКС был отменен всем пациентам,

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших тезепелумаб

● **Table 1.** Characteristics of patients with severe bronchial asthma receiving tezepelumab

Показатели	Всего, $n = 21$	Т2-астма, $n = 16$	неТ2-астма, $n = 5$
Женщины, n (%)	14 (66,7)	12 (75,0)	2 (40,0)
Мужчины, n (%)	7 (33,3)	4 (25,0)	3 (60,0)
Бионаивные/ Переведенные, n/n	15/6	10/6	5/0
Средний возраст, годы, Ме (Q1–Q3)	60,00 (50,00–67,00)	59,50 (51,50–63,25)	69,00 (43,00–73,00)
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q1–Q3)	27,18 (24,07–31,14)	26,15 (23,79–30,24)	30,19 (28,73–31,14)
Наличие ХВЗН	16 (76,2)	12 (75)	4 (80)
Эозинофилы крови, кл/мкл, Ме (Q1–Q3)	230,00 (84,00–380,00)	290,00 (196,25–416,75)	68,00 (61,00–83,00)
ОФВ ₁ , %, Ме (Q1–Q3)	63,00 (47,00–89,00)	65,00 (34,25–90,50)	58,00 (52,00–63,00)
БДТ, мл, Ме (Q1–Q3)	210,00 (95,00–315,00)	165,00 (95,00–267,50)	330,00 (100,00–390,00)
БДТ, %, Ме (Q1–Q3)	14,53 (6,01–16,23)	12,30 (5,87–14,66)	15,79 (9,62–18,03)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, БДТ – бронходилатационный тест.

а доля получавших курсовую терапию снизилась до 26,3% ($n = 5$; $p < 0,001$; *рис. (А)*).

Анализ в эндотипических подгруппах показал, что среди 6 пациентов, исходно получавших СГКС постоянно, у 4 был диагностирован Т2-эндотип, у 2 – неТ2-эндотип астмы. В подгруппе неТ2-астмы удалось добиться полной отмены СГКС, тогда как в подгруппе Т2-астмы у 5 пациентов (33,3%) сохранилась потребность в курсовом приеме (*рис. (В, С)*), однако различие между подгруппами через 3 мес. терапии не достигло статистической значимости ($p = 0,530$).

При оценке, в зависимости от статуса предыдущей терапии, было установлено, что из 6 пациентов, исходно получавших СГКС постоянно, 5 были биоинвазивными, 1 переведен с другого ГИБП. Доля пациентов, полностью отказавшихся от приема СГКС, увеличилась в подгруппе биоинвазивных пациентов с 0 до 78,6% ($p < 0,001$), в подгруппе переведенных пациентов – с 0 до 60,0% ($p = 0,046$) (*рис. (D, E)*), при этом статистически значимых различий между этими подгруппами не выявлено ($p = 1,000$ – на старте и $p = 0,570$ – на 3-м мес.).

На фоне трехмесячной терапии иммунобиологическим препаратом отмечена тенденция к улучшению функции внешнего дыхания. Так, ОФВ₁ увеличился с 58,00% (Q1–Q3: 36,00–89,00) до 63,00% (Q1–Q3: 48,80–87,00) ($p = 0,132$). Наряду с этим, бронходилатационный тест стал отрицательным: абсолютный прирост снизился с 210,00 мл (Q1–Q3: 90,00–300,00) до 190,00 мл (Q1–Q3: 60,00–230,00) ($p = 0,678$), а относительный – с 14,53% (Q1–Q3: 6,29–15,79) до 8,27% (Q1–Q3: 3,61–12,74) ($p = 0,329$).

Подгрупповой анализ показал, что положительная динамика в целом была обусловлена главным образом пациентами с неТ2-эндотипом астмы. В этой подгруппе зарегистрировано увеличение ОФВ₁ с 55,00% (Q1–Q3: 50,75–65,75) до 65,50% (Q1–Q3: 61,50–72,50) ($p = 0,625$), а также снижение показателей бронходилатационного теста как по абсолютному значению (с 245,00 мл (Q1–Q3: 52,50–402,50) до 115,00 мл (Q1–Q3: 90,00–150,00), $p = 0,875$), так и по

относительному (с 12,70% (Q1–Q3: 6,16–20,79) до 5,94% (Q1–Q3: 3,53–8,82), $p = 0,875$).

В то же время в подгруппе Т2-астмы отмечалось существенное снижение ОФВ₁ с 63,00% (Q1–Q3: 29,00–90,00) до 59,00% (Q1–Q3: 37,00–90,00) ($p = 0,191$) и снижение прироста ОФВ₁ в бронходилатационном тесте: абсолютный прирост снизился с 210,00 мл (Q1–Q3: 90,00–270,00) до 190,00 мл (Q1–Q3: 50,00–260,00) ($p = 0,787$), а относительный – с 14,53% (Q1–Q3: 6,29–14,67) до 12,03% (Q1–Q3: 4,60–14,13) ($p = 0,414$). При этом статистически значимых различий между эндотипическими подгруппами на старте терапии и на 3-м мес. ни по одному из анализируемых показателей функции внешнего дыхания выявлено не было.

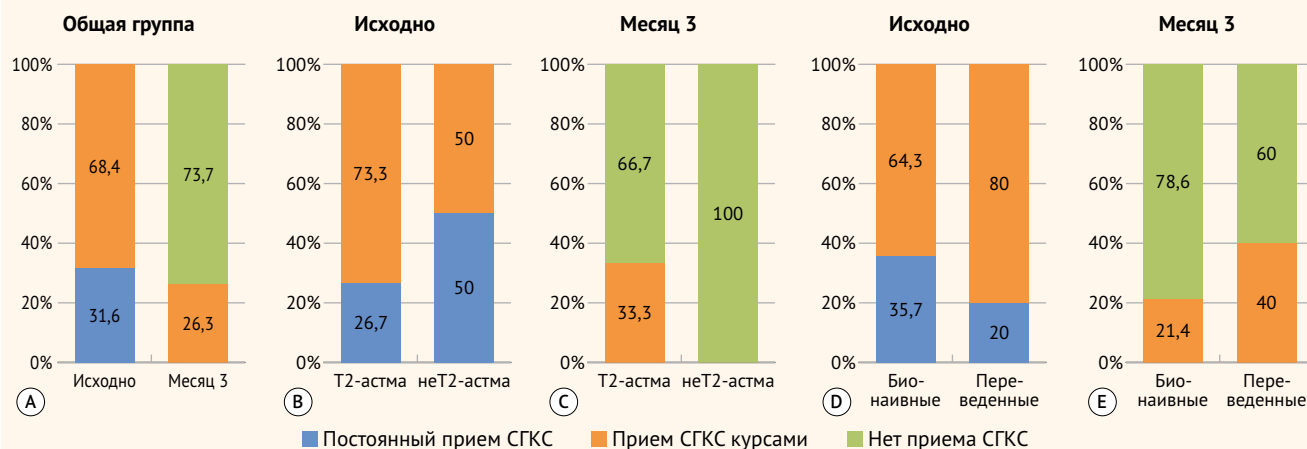
При анализе по статусу предыдущей терапии улучшение функции внешнего дыхания наблюдалось в обеих подгруппах: у биоинвазивных пациентов ОФВ₁ увеличился с 58,00% (36,00–89,00) до 63,00% (48,80–87,00; $p = 0,146$), а у пациентов, переведенных с другого ГИБП, – с 56,00% (41,25–69,75) до 64,00% (42,25–82,75; $p = 0,625$) без статистически значимой разницы между подгруппами в исходной ($p = 0,777$) и конечной точках наблюдения ($p = 0,821$).

Количество эозинофилов периферической крови статистически значимо снизилось с 230,00 кл/мкл (95,50–377,25) до 131,00 кл/мкл (83,75–184,25; $p = 0,003$).

Анализ по эндотипам выявил разнонаправленную динамику: в подгруппе Т2-астмы зарегистрировано значимое снижение (с 290,00 кл/мкл [218,00–405,50] до 149,00 кл/мкл [86,00–202,75]; $p < 0,001$), тогда как в подгруппе неТ2-астмы отмечена тенденция к увеличению показателя (с 75,50 кл/мкл [66,25–83,25] до 100,00 кл/мкл [83,75–116,50]; $p = 0,125$). Несмотря на исходно значимое различие между этими подгруппами ($p = 0,003$), через 3 мес. терапии оно нивелировалось.

Анализ по статусу терапии показал статистически значимое снижение эозинофилов у биоинвазивных пациентов (с 230,00 кл/мкл [84,00–369,00] до 124,00 кл/мкл [86,00–153,00]; $p = 0,027$) и тенденцию к снижению у переведенных пациентов (с 299,00 кл/мкл [214,00–425,00] до 190,00 кл/мкл [71,00–223,00]; $p = 0,125$). На 3-м мес.

- **Рисунок.** Динамика потребности в системных глюкокортикостероидах у пациентов, получавших тезепелумаб в течение 3 мес.
● **Figure.** Dynamics of the need for systemic glucocorticosteroids in patients receiving tezepelumab for 3 months



А – динамика в общей группе; В, С – анализ в эндотипических подгруппах; Д, Е – анализ в подгруппах биоинвазивных и переведенных пациентов

статистически значимых различий между этими подгруппами выявлено не было.

За 3 мес. таргетной терапии наблюдалась тенденция к снижению частоты обострений БА с $4,44 \pm 2,34$ (95% ДИ: 3,19–5,68) до $3,25 \pm 3,34$ (95% ДИ: 1,47–5,03) на одного пациента в год ($p = 0,202$). Подгрупповой анализ выявил разнонаправленную динамику: в подгруппе Т2-астмы зарегистрировано статистически значимое снижение частоты обострений с $4,33 \pm 2,67$ (95% ДИ: 2,63–6,03) до $2,00 \pm 2,70$ (95% ДИ: 0,29–3,71; $p = 0,032$). Напротив, в подгруппе неТ2-астмы отмечалось несущественное увеличение среднегодовой частоты обострений с $4,75 \pm 0,96$ (95% ДИ: 3,23–6,27) до $7,00 \pm 2,00$ (95% ДИ: 3,82–10,18; $p = 0,078$). Для подгрупп бионаивных и переведенных пациентов наблюдалась тенденция к снижению среднегодовой частоты обострений с $4,83 \pm 2,33$ (95% ДИ: 3,35–6,31) до $3,67 \pm 3,17$ (95% ДИ: 1,65–5,68; $p = 0,328$) и с $3,25 \pm 2,22$ (95% ДИ: -0,28–6,78) до $2,00 \pm 4,00$ (95% ДИ: -4,36–8,36; $p = 0,391$) соответственно.

Частота госпитализаций по поводу обострений ТБА несущественно уменьшалась с $2,38 \pm 2,78$ (95% ДИ: 0,89–3,86) до $1,25 \pm 1,91$ (95% ДИ: 0,23–2,27) на одного пациента в год ($p = 0,147$). Данная тенденция сохранялась при подгрупповом анализе. В подгруппе Т2-астмы показатель снизился с $2,33 \pm 3,23$ (95% ДИ: 0,28–4,38) до $1,33 \pm 1,97$ (95% ДИ: 0,08–2,58; $p = 0,317$). В подгруппе неТ2-астмы – с $2,50 \pm 0,58$ (95% ДИ: 1,58–3,42) до $1,00 \pm 2,00$ (95% ДИ: -2,18–4,18; $p = 0,182$). Среди бионаивных пациентов частота госпитализаций уменьшилась с $2,58 \pm 3,03$ (95% ДИ: 0,66–4,51) до $1,33 \pm 1,97$ (95% ДИ: 0,08–2,58; $p = 0,221$). Среди пациентов, переведенных с других ГИБП, – с $1,75 \pm 2,06$ (95% ДИ: -1,53–5,03) до $1,00 \pm 2,00$ (95% ДИ: -2,18–4,18; $p = 0,391$). Статистически значимых различий в динамике между подгруппами (Т2 vs неТ2; бионаивные vs переведенные) выявлено не было.

Помимо улучшения со стороны ТБА, наблюдалось уменьшение назальных симптомов у пациентов с сопутствующими ХВЗН. Количество баллов по опроснику SNOT-22 за 3 мес. терапии снизилось с 35,00 баллов (Q1–Q3: 21,00–58,25) до 28,50 баллов (Q1–Q3: 19,00–40,25) ($p = 0,007$). Подгрупповой анализ показал, что положительная динамика была характерна для пациентов с Т2-эндотипом астмы. В подгруппе неТ2-астмы оценка динамики по SNOT-22 была невозможна, т. к. для анализа были доступны результаты только 1 пациента, у которого значимого улучшения не произошло. При анализе по статусу предыдущей терапии улучшение назальной симптоматики наблюдалось в обеих подгруппах: у бионаивных пациентов баллы по SNOT-22 снизились (существенно) с 35,00 балла (Q1–Q3: 20,00–59,00) до 27,00 балла (Q1–Q3: 12,00–35,00) ($p = 0,034$), у переведенных с другой таргетной терапии (незначимо) – с 35,00 балла (Q1–Q3: 24,00–56,00) до 30,00 балла (Q1–Q3: 21,00–52,00) ($p = 0,125$) без статистически значимой разницы между подгруппами ($p = 0,285$).

Пять пациентов из исходной когорты получали терапию тезепелумабом в течение 6 мес. и более. Все

они имели Т2-эндотип астмы, трое были бионаивными, а двое – переведены с других ГИБП. Через 6 мес. терапии продолжалось статистически значимое увеличение баллов по АСТ-тесту (табл. 2). Исходно все 5 пациентов не контролировали астму, через 3 мес. четверо из них достигли частичного контроля, через 6 мес. – 2 пациента полностью контролировали астму, 2 пациента – частично и 1 пациент оставался с неконтролируемой астмой. За 6 мес. таргетной терапии тезепелумабом наблюдалось статистически значимое снижение эозинофилов периферической крови и баллов по опроснику SNOT-22. По функции дыхания значимых изменений не было (табл. 2).

Исходно 5 пациентов использовали СГКС курсами при обострениях. За 6 мес. терапии у данных пациентов обострения БА не зафиксированы и назначений СГКС не было. За 6 мес. терапии нежелательных явлений зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует высокую клиническую эффективность тезепелумаба у пациентов с неконтролируемой ТБА в реальной клинической практике уже на первых месяцах терапии. Полученные результаты согласуются с данными РКИ PATHWAY и NAVIGATOR, в которых тезепелумаб показал значительное снижение частоты обострений и улучшение функции внешнего дыхания независимо от исходного уровня эозинофилов крови [22, 23]. В нашем исследовании, как

● **Таблица 2.** Динамика основных показателей эффективности тезепелумаба у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой за 6 мес. таргетной терапии

● **Table 2.** Dynamics of the main indicators of the effectiveness of tezepelumab therapy in patients with severe bronchial asthma

Показатель	Этапы наблюдения			p
	Исходно	3 мес.	6 мес.	
	Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
АСТ, баллы	10,00 (9,00–16,00)	22,00 (20,00–22,00)	24,00 (23,00–25,00)	0,015*
КДБЛ, доз/нед	14,00 (0,00–21,00)	0,00 (0,00–0,25)	0,00 (0,00–0,00)	0,060
ОФВ ₁ , %	63,00 (49,00–70,00)	59,00 (50,00–78,00)	58,00 (44,00–85,00)	0,819
БДТ, мл	90,00 (-20,00–240,00)	190,00 (-50,00–260,00)	110,00 (60,00–160,00)	0,819
БДТ, %	6,29 (-2,76–14,53)	12,03 (-6,67–12,74)	6,99 (6,40–10,17)	0,819
Эозинофилы крови, кл/мкл	369,00 (230,00–496,00)	223,00 (138,00–347,00)	219,00 (189,00–300,00)	0,041*
SNOT-22, баллы	35,00 (24,00–56,00)	27,00 (19,00–35,00)	12,00 (12,00–16,00)	0,007*

Примечание: АСТ – тест по контролю над астмой, КДБЛ – быстроедействующие бронхолитики, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, БДТ – бронходилатационный тест, SNOT-22 – опросник по качеству жизни у пациентов с назальной патологией.

и в РКИ, зафиксировано статистически значимое улучшение контроля над астмой, оцениваемого по опроснику АСТ, и снижение потребности в КДБЛ и СГКС. Прямое сравнение наших данных с результатами РКИ некорректно из-за принципиальных различий в дизайне, таких как отсутствие контрольной группы и нерандомизированный характер наблюдения. В связи с этим более релевантным представляется сопоставление полученных результатов с данными других исследований реальной клинической практики.

Настоящее исследование, включившее пациентов с Т2- и неТ2-эндотипами астмы, часть из которых были биоинвазивными больными, а часть – переведенными с других ГИБП, согласуется с общей тенденцией в современных работах реальной клинической практики. Анализ публикаций показывает, что преобладают исследования, изучающие эффективность тезепелумаба именно в смешанных популяциях, что позволяет получить наиболее репрезентативные для рутинной практики данные [24–27]. При этом в литературе также представлены и работы, сфокусированные на более узких когортах, таких как исключительно биоинвазивные пациенты [28] или больные с Т2-эндотипом, рефрактерные к предыдущей биологической терапии [29].

В нашем исследовании контроль над астмой оценивался по АСТ-тесту и уже через 3 мес. терапии прирост составил 7 баллов (с 15,00 до 22,00, $p < 0,001$). Данная динамика превосходит результаты немецкого исследования L. Biener et al, в котором прирост через 3 мес. составил лишь 2 балла (Q1–Q3: 0–5) [24]. С одной стороны, объяснить такую разницу можно различиями в характеристиках когорт: в нашем исследовании преобладали биоинвазивные пациенты (71,4%), тогда как в когорте L. Biener et al. таких пациентов было лишь 23,3%, а большинство ранее получали другие биологические препараты, что, как известно, может ассоциироваться с несколько менее выраженным ответом [24]. Но, с другой стороны, в нашем исследовании мы не получили статистически значимой разницы в динамике АСТ-теста между подгруппами биоинвазивных больных и пациентов, получавших таргетные препараты до назначения тезепелумаба, – прирост в обеих группах составил 6 баллов. Недостижение статистической значимости в подгруппе переведенных можно объяснить малым количеством пациентов. Быстрое уменьшение симптомов продемонстрировано и в других работах. В двух независимых итальянских исследованиях, также оценивающих краткосрочный эффект, всего через 4 нед. терапии было зафиксировано резкое увеличение АСТ с 11,77 до 17,73 балла ($p < 0,0001$) в одном [25] и прирост на $5,8 \pm 1,3$ балла – в другом исследовании ($p < 0,0001$) [28]. Подгрупповой анализ по эндотипам в нашем исследовании выявил значимое улучшение по АСТ-тесту как у пациентов с Т2-астмой (прирост с 13,50 до 22,00; $p < 0,001$), так и у пациентов с неТ2-астмой (прирост с 17,00 до 22,00), хотя в последней подгруппе результат не достиг статистической значимости ($p = 0,125$), что, вероятно, связано с малой численностью подгруппы ($n = 5$). Важно, что конечный

медианный уровень контроля был одинаково высоким в обеих подгруппах (22,00 балла) и продолжал улучшаться к 6-му мес. терапии. Это подтверждает точку зрения, что тезепелумаб эффективен вне зависимости от эндотипа астмы, и согласуется с выводами С. Pelaia et al. [25], которые также не обнаружили разницы в приросте АСТ между пациентами с Т2- и неТ2-астмой.

Одним из наиболее впечатляющих результатов нашей работы является выраженное снижение потребности в СГКС. Через 3 мес. терапии тезепелумабом постоянный прием СГКС был полностью отменен всем пациентам (с 31,6% до 0%), а доля тех, кто нуждался в курсовом приеме, снизилась с 68,4% до 26,3%. Это указывает на мощный стероид-сберегающий эффект препарата, проявляющийся в краткосрочной перспективе. Наши результаты по полной отмене постоянной терапии СГКС выглядят более выраженными по сравнению с данными других исследований. Например, в исследовании J. Gates et al. [27] через 6 мес. терапии лишь 9 из 43 пациентов ($\approx 21\%$), исходно получавших постоянные СГКС, смогли полностью их отменить. Аналогично в работе J. Khateeb et al. [26]: через 1 год наблюдения 45% пациентов, принимавших СГКС на старте, полностью их отменили. Столь значимый эффект в нашей когорте, возможно, связан с меньшей исходной дозой СГКС или опять же с преобладанием биоинвазивных пациентов, которые могут демонстрировать более яркий ответ.

Что касается снижения дозировок, то в нашем исследовании удалось добиться полной отмены, в то время как в других работах фиксировалось значимое, но не полное снижение. R. Poto et al. зафиксировали снижение средней дозы СГКС с 17 ± 8 мг до $1,7 \pm 4$ мг/сут через 6 мес. ($p < 0,05$) [28], а J. Gates et al. – с 11 до 2,9 мг/день за тот же период [27]. В крупном реальном исследовании L. Biener et al. медианное снижение дозы в общей группе составило 5,0 мг через 6 мес. [24].

При анализе подгрупп мы выявили, что в группе неТ2-астмы была достигнута полная отмена СГКС (как постоянного, так и курсового приема), тогда как в группе Т2-астмы у 33,3% пациентов сохранилась потребность в курсовых назначениях. Это контрастирует с данными L. Biener et al. [24], где не было выявлено статистически значимых различий в снижении дозы СГКС между группами Т2 и неТ2-астмы.

В контексте предыдущего биологического лечения мы обнаружили, что доля пациентов, полностью отказавшихся от СГКС, значимо увеличилась как среди биоинвазивных (с 0% до 78,6%), так и среди переведенных с других ГИБП пациентов (с 0% до 60,0%). Этот результат согласуется с выводами С. Pelaia et al. [25], которые также не обнаружили разницы в снижении потребления СГКС между биоинвазивными и переключенными пациентами, и превосходит данные L. Biener et al. [24], где снижение дозы СГКС у переключенных пациентов было менее выраженным, хотя и без статистически значимой разницы с биоинвазивными.

В нашем исследовании оценка влияния тезепелумаба на функцию внешнего дыхания на ранних этапах лечения выявила тенденцию к увеличению ОФВ₁ с 58,00% до

63,00% ($p = 0,132$) и переходу БДТ из положительного в отрицательный (снижение прироста ОФВ₁ с 210,00 мл до 190,00 мл, с 14,53% до 8,27%). Это позволяет предположить, что тезепелумаб способствует уменьшению выраженности обратимого компонента бронхиальной обструкции, что является маркером снижения активности воспаления в дыхательных путях.

Обращает на себя внимание разнонаправленная динамика у пациентов с Т2-/неТ2-эндотипами астмы. Через 3 мес. терапии тезепелумабом в подгруппе Т2-астмы отмечалось снижение ОФВ₁ (с 63,00% до 59,00%), а в подгруппе неТ2-астмы был зафиксирован прирост данного показателя – с 55,00% до 65,50%. При этом именно у пациентов с неТ2-эндотипом отмечалось наиболее заметное снижение реактивности бронхов по данным БДТ (абсолютный прирост снизился со 145,00 мл до 115,00 мл). Статистически значимой разницы между эндотипическими подгруппами выявлено не было. В работе L. Biener et al. через 6 мес. терапии не было обнаружено значимой разницы в приросте ОФВ₁ между подгруппами Т2- и неТ2-астмы (+3,0% и +7,1% соответственно, $p = 0,625$), однако тенденция к большему улучшению в группе неТ2 также прослеживалась [24].

Что касается статуса предыдущей терапии, то в нашем исследовании улучшение функции внешнего дыхания через 3 мес. наблюдалось в равной степени как у бионаивных пациентов (прирост ОФВ₁ с 58,00% до 63,00%), так и у пациентов, переключенных с других ГИБП (с 56,00% до 64,00%), что согласуется с ранним ответом через 1 мес. терапии в работе C. Pelaia et al [25]. В немецком исследовании, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, бионаивные пациенты демонстрировали численно больший прирост ОФВ₁ (+6,8% против +2,4% у переключенных) [24].

В целом скромное улучшение ОФВ₁ в общей группе за 3 мес. наблюдения согласуется с данными других реальных исследований, где значимое улучшение этого показателя часто требовало более длительного времени. Так, в исследовании J. Khateeb et al. [26] через 1 год терапии медианное значение ОФВ₁ достоверно увеличилось с 65% до 74% ($p < 0,01$). R. Poto et al. [28] также отметили, что значимое улучшение функции легких на ранних сроках проявлялось прежде всего в отношении индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ ($p < 0,01$), в то время как абсолютные значения ОФВ₁ значимо не менялись.

В общей когорте за 3 мес. терапии тезепелумабом мы наблюдали тенденцию к снижению частоты обострений БА с 4,44 до 3,25 обострений на одного пациента в год ($p = 0,202$). Однако подгрупповой анализ выявил разнонаправленную динамику: в подгруппе Т2-астмы наблюдалось значимое снижение частоты обострений ($p = 0,032$), тогда как в подгруппе неТ2-астмы отмечена тенденция к их увеличению ($p = 0,078$). Выявленная нами тенденция к ухудшению у пациентов с неТ2-эндотипом противоречит данным L. Biener et al., которые не нашли разницы между группами [24].

Важно отметить, что расчет среднегодовой частоты обострений, экстраполированный по итогам короткого

3-месячного периода наблюдения, мог исказить реальную картину в нашем исследовании. Не исключено, что для проявления полного клинического эффекта тезепелумаба, особенно в сложной подгруппе неТ2-астмы, требуется более длительный срок. При этом эффективность терапии не зависела от предыдущего опыта применения биологических препаратов: в обеих подгруппах (бионаивных больных и пациентов, переведенных с других ГИБП) была зафиксирована тенденция к снижению частоты обострений.

Полученные данные частично согласуются с результатами других исследований реальной практики. Так, J. Gates et al. продемонстрировали снижение частоты обострений независимо от предыдущего опыта биологической терапии [27]. В исследовании J. Khateeb et al. наибольшее снижение частоты обострений (79%) наблюдалось у бионаивных пациентов с уровнем эозинофилов ≥ 300 клеток/мкл, тогда как у пациентов, ранее получавших биологическую терапию, это снижение было наименьшим (57%), без статистически значимой разницы между группами ($p = 0,10$). При этом у бионаивных пациентов с низким уровнем эозинофилов (<150 клеток/мкл) также отмечалось существенное снижение частоты обострений на 63% [26].

Помимо контроля над бронхиальной астмой, мы оценивали влияние тезепелумаба на сопутствующие ХВЗН. В нашем исследовании за 3 мес. терапии тезепелумабом было зафиксировано статистически значимое снижение показателя по опроснику SNOT-22 с 35,00 до 28,50 балла ($p = 0,007$). Следует отметить, что когорта была представлена преимущественно пациентами с Т2-фенотипом астмы с сопутствующим ХРСсПН. При этом эффективность в отношении назальных симптомов не зависела от предыдущего опыта биологической терапии, демонстрируя тенденцию к улучшению как у бионаивных больных, так и у пациентов, переведенных с других ГИБП.

Наши результаты несколько скромнее данных других исследований реальной практики. В исследовании R. Poto et al., в котором участвовали только бионаивные пациенты, за 6 мес. терапии снижение SNOT-22 составило 9,1 балла [28]. Исследование PASSAGE продемонстрировало, что эффективность тезепелумаба в отношении назальных симптомов особенно выражена у пациентов с ХРСсПН, где снижение SNOT-22 достигло 26,1 балла, тогда как у пациентов с ХРСбПН снижение составило 12,6 балла.

Ограничения исследования включают небольшой объем выборки и относительно короткий период наблюдения, что характерно для первых реальных исследований нового препарата. Отсутствие статистической значимости в некоторых подгруппах, вероятно, связано с малой численностью пациентов, а тенденция к увеличению расчетного показателя частоты обострений в подгруппе неТ2-астмы требует перепроверки при более длительном наблюдении. Перспективным направлением является набор большего количества пациентов и продолжение наблюдения за когортой для оценки долгосрочных результатов терапии.

ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования в реальной клинической практике подтверждают высокую эффективность и безопасность тезепелумаба у пациентов с неконтролируемой ТБА. Тезепелумаб значительно улучшает контроль астмы, снижает потребность в СГКС и КДБЛ, демонстрирует положительное влияние на назальные симптомы и уровень эозинофилов

крови. Эффективность тезепелумаба при Т2-эндотипе не вызывает сомнений. Для оценки эффективности у пациентов с неТ2-эндотипом требуются дальнейшие исследования. Препарат эффективен как у биоинаивных пациентов, так и у тех, кто ранее не ответил на другие ГИБП.



Поступила / Received 04.10.2025
Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2025
Принята в печать / Accepted 22.10.2025

Список литературы / References

1. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1001–1008. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9812110>.
2. Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel HK. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700765. <https://doi.org/10.1183/13993003.00765-2017>.
3. Lang DM. Severe asthma: epidemiology, burden of illness, and heterogeneity. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(6):418–424. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3908>.
4. Сергеева ГР, Емельянов АВ, Коровина ОВ, Знахуренко АА, Лешенкова ЕВ, Козырева ЛВ и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):26–31. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871226-31>.
Sergeeva GR, Emelyanov AV, Korovina OV, Znakhurenko AA, Leshenkova EV, Kozyreva LV et al. Severe asthma: characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(12):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871226-31>.
5. Бронхиальная астма: современные возможности контроля. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(33):28–37. Режим доступа: <http://umedp.ru/upload/iblock/7e2/7e23b1427f097b02e9fe530d442ce94a.pdf>.
Bronchial asthma: modern control options. *Effective Pharmacotherapy*. 2014;(33):28–37. (In Russ.) Available at: <http://umedp.ru/upload/iblock/7e2/7e23b1427f097b02e9fe530d442ce94a.pdf>.
6. McDonald VM, Hiles SA, Jones KA, Clark VL, Yorke J. Health-related quality of life burden in severe asthma. *Med J Aust*. 2018;209(S2):S28–S33. <https://doi.org/10.5694/mja18.00207>.
7. Quinton A, Callan L, Dube J, Singh S, Bourdin A. Targeted literature review: epidemiology of severe and uncontrolled asthma and associated biomarkers in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir J*. 2020;56:2233. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.2233>.
8. Сергеева ГР, Емельянов АВ, Коровина ОВ, Знахуренко АА, Лешенкова ЕВ, Козырева ЛВ, Асатиани Н. Клиническая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2015;(16):46–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-16-46-49>.
Sergeeva GR, Emelyanov AV, Korovina OV, Znakhurenko AA, Leshenkova EV, Kozyreva LV, Asatiani N. Clinical profile of patients with severe asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(16):46–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-16-46-49>.
9. Ильина НИ, Ненашева НМ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Архипов ВВ, Визель АА и др. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(3):5–18. Режим доступа: <https://rusalljournal.ru/ra/issue/view/21>.
Il'ina NI, Nenasheva NM, Avdeev SN, Aisanov ZR, Arkhipov VV, Vize' AA et al. Algorithm of biophenotyping and choice of medication for targeted therapy of severe uncontrolled asthma with eosinophilic type of airways inflammation. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(3):5–18. (In Russ.) Available at: <https://rusalljournal.ru/ra/issue/view/21>.
10. Ненашева НМ. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. *Consilium Medicum*. 2016;18(11):30–38.
Nenasheva NM. Biological therapy of asthma: present and future. *Consilium Medicum*. 2016;18(11):30–38. (In Russ.)
11. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1308–1321. <https://doi.org/10.1183/13993003.00779-2015>.
12. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315–323. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>.
13. Heffler E, Blasi F, Latorre M, Menzella F, Paggiaro P, Pelaia C et al. The Severe Asthma Network in Italy: findings and perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1462–1468. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.016>.
14. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology*. 2017;22(4):651–661. <https://doi.org/10.1111/resp.13026>.
15. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1133–1141. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.063>.
16. Киселева ДВ, Бельтюков ЕК, Наумова ВВ. Клинико-аллергологическая характеристика хронических воспалительных заболеваний носа у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих иммунобиологическую терапию в Свердловской области. *Медицинский совет*. 2022;16(18):11–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-11-19>.
Kiseleva DV, Beltyukov EK, Naumova VV. Clinical and allergological characteristics of chronic inflammatory diseases of the nose in patients with severe bronchial asthma receiving immunobiological therapy in the Sverdlovsk region. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(18):11–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-11-19>.
17. Bagnasco D, De Ferrari L, Bondi B, Candelieri MG, Mincarini M, Riccio AM et al. Thymic Stromal Lymphopoietin and Tezepelumab in Airway Diseases: From Physiological Role to Target Therapy. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5972. <https://doi.org/10.3390/ijms25115972>.
18. Lombardi C, Cottini M, Bosi A, Menzella F. Positioning tezepelumab for patients with severe asthma: from evidence to unmet needs. *J Int Med Res*. 2024;52(11):3000605241297532. <https://doi.org/10.1177/03000605241297532>.
19. Parnes JR, Molino NA, Colice G, Martin U, Corren J, Menzies-Gow A. Targeting TSLP in Asthma. *J Asthma Allergy*. 2022;15:749–765. <https://doi.org/10.2147/JAA.S275039>.
20. Corren J, Brightling CE, Boulet LP, Porsbjerg C, Wechsler ME, Menzies-Gow A et al. Not just an anti-eosinophil drug: tezepelumab treatment for type 2 asthma and beyond. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2202202. <https://doi.org/10.1183/13993003.02202-2022>.
21. Nolasco S, Pelaia C, Scioscia G, Campisi R, Crimi C. Tezepelumab for asthma. *Drugs Today*. 2022;58(12):591–603. <https://doi.org/10.1358/dot.2022.58.12.3449205>.
22. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936–946. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>.
23. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res*. 2020;21(1):266. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01526-6>.
24. Biener L, Mümmeler C, Hinze CA, Suhling H, Korn S, Fisser C et al. Real-World Data on Tezepelumab in Patients With Severe Asthma in Germany. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(9):2399–2407.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.05.052>.
25. Pelaia C, Greco M, Iaccino E, Crimi C, Biafora M, Dragone F et al. Short-term therapeutic effectiveness of tezepelumab in patients with severe asthma: A real-world study. *Int Immunopharmacol*. 2025;162:115185. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115185>.
26. Khateeb J, Kramer MR, Freund O, Mhameed R, Naamany E, Kupersmidt A et al. Real-world evidence of tezepelumab for severe asthma: a retrospective multicentre cohort. *ERJ Open Res*. 2025;11(5):00314-2025. <https://doi.org/10.1183/23120541.00314-2025>.
27. Gates J, Haris F, Cefaloni F, Khooshemehri P, Green L, Fernandes M et al. Clinical and Biological Remission With Tezepelumab: The Real-World Response in Severe Uncontrolled Asthma. *Allergy*. 2025;80(6):1669–1676. <https://doi.org/10.1111/all.16590>.
28. Poto R, Manganello G, di Salvatore A, Capitelli L, Lagnese G, Messuri C et al. Effectiveness of tezepelumab in severe asthma: A multicenter real-world study. *Eur J Intern Med*. 2025;106528. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106528>.
29. Jiménez-Gómez M, Díaz-Campos RM, Gimeno-Díaz-De-Atauri Á, Fernández-Rodríguez C, Fernández-Crespo J, García-Moguel I. Early response to Tezepelumab in type-2 severe asthma patients non-responders to other biological treatments: a real-life study. *J Asthma*. 2024;61(10):1347–1350. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2349605>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков

Концепция и дизайн исследования – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков

Написание текста – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков

Сбор и обработка материала – Н.А. Эсаулова, А.Ю. Петухова

Обзор литературы – В.В. Наумова, Н.А. Эсаулова, А.Ю. Петухова

Анализ материала – В.В. Наумова, Е.К. Бельтюков

Статистическая обработка – В.В. Наумова

Редактирование – Е.К. Бельтюков

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Эсаулова, А.Ю. Петухова, Е.К. Бельтюков

Contribution of authors:

Concept of the article – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov

Study concept and design – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov

Text development – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov

Collection and processing of material – Natalia A. Esaulova, Anna Yu. Petukhova

Literature review – Veronika V. Naumova, Natalia A. Esaulova, Anna Yu. Petukhova

Material analysis – Veronika V. Naumova, Evgeny K. Beltyukov

Statistical processing – Veronika V. Naumova

Editing – Evgeny K. Beltyukov

Approval of the final version of the article – Natalia A. Esaulova, Anna Yu. Petukhova, Evgeny K. Beltyukov

Информация об авторах:

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; nika.naumova@gmail.com

Эсаулова Наталья Александровна, к.м.н., заведующая отделением дифференциальной диагностики туберкулеза, Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50; esanat1@yandex.ru

Петухова Анна Юрьевна, к.м.н., заведующая амбулаторным консультативным отделением аллергологии и иммунологии, Центральная городская клиническая больница №6; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 34; anna-petuhova@mail.ru

Бельтюков Евгений Кронидович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; asthma@mail.ru

Information about the authors:

Veronika V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; nika.naumova@gmail.com

Natalia A. Esaulova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Differential Diagnosis of Tuberculosis, Ural Research Institute for Phthisiopulmonology; 50, 22nd Party Congress St., Ekaterinburg, 620039, Russia; esanat1@yandex.ru

Anna Yu. Petukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Outpatient Consultation Department of Allergology and Immunology, City Clinical Hospital No. 6; 34, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620102, Russia; anna-petuhova@mail.ru

Evgeny K. Beltyukov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, Allergology and Immunology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; asthma@mail.ru