



Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

А.С. Белевский^{✉1}, Н.М. Ненашева², Н.Ю. Кравченко^{3,4}, Н.Н. Макарянц⁵, Д.А. Кунцев³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

⁵ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Создание Российского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и получение данных о популяционных характеристиках пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА), о распространенности фенотипов ТБА, о результатах лечения и степени контроля заболевания.

Материалы и методы. Наблюдательное неинтервенционное исследование, заключающееся в анализе данных, полученных на основании регистрационных карт Российского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, сбор данных в которые осуществлялся на платформе Oracle XE. Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Power BI, PSPP и электронных таблиц Microsoft Excel.

Результаты. В исследование включены 4376 взрослых пациентов (средний возраст 60,6±13,5 года, 65% женщины) с установленным диагнозом ТБА из 57 регионов России за период с июня 2018 по декабрь 2021 г. У 94,8% пациентов выявлено Т2-воспаление при определении эозинофилов крови и IgE сыворотки крови; 69% пациентов с ТБА соответствовали аллергическому фенотипу. 83,3% пациентов не имели контроля ТБА и у 53% отмечалось 1 и более обострений БА за год. При этом 8% пациентов получали системные глюкокортикостероиды на постоянной основе, тогда как биологические препараты – 10,6% всех пациентов.

Заключение. Подавляющее большинство взрослых пациентов с ТБА соответствуют Т2 фенотипу, имеют неконтролируемую БА с высокой частотой обострений и сниженной функцией легких. Отмечено более благоприятное течение заболевания у пациентов, получающих биологическую терапию, что требует соответствующих мер по увеличению возможности доступа к данному типу терапии.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, регистр пациентов, биологическая терапия

Для цитирования: Белевский А.С., Ненашева Н.М., Кравченко Н.Ю., Макарянц Н.Н., Кунцев Д.А. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Терапевтический архив. 2022;94(7):865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713

ORIGINAL ARTICLE

Data from the Russian Severe Asthma Registry (RSAR)

Andrey S. Belevskiy^{✉1}, Natalia M. Nenasheva², Natalia Yu. Kravchenko^{3,4}, Natalia N. Makar'iants⁵, Dmitry A. Kuntsev³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

⁴Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

⁵Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Creation of the "Russian register of patients with severe asthma" and obtaining data on the population characteristics of patients with severe asthma (SA), the prevalence of SA phenotypes, treatment outcomes and the degree of disease control.

Materials and methods. Observational non-interventional study, which consists in the data analysis obtained on the basis of registration cards of the Russian Register of Patients with Severe Bronchial Asthma, data collection in which was carried out on the Oracle XE platform. Statistical data processing was carried out using Power BI, PSPP and Microsoft Excel spreadsheets.

Results. The study included 4376 adult patients (mean age 60.6±13.5 years, 65% women) diagnosed with SA from 57 regions of Russia for the period from June 2018 to December 2021. T2 inflammation was detected in 94.8% of patients when determining blood eosinophils and IgE of blood serum; 69% of patients with SA corresponded to the allergic phenotype. 83.3% of patients had no control of BA and 53% had 1 or more exacerbations of BA per year. 8% of patients received systemic corticosteroids as a permanent therapy, while biologics – 10.6%.

Conclusion. The vast majority of adult patients with SA correspond to the T2 phenotype, have uncontrolled asthma with a high frequency of exacerbations and reduced lung function. A more favorable course of the disease was noted in patients receiving biological therapy, which requires appropriate measures to increase the possibility of access to this type of therapy.

Keywords: severe asthma, registry, biologic

For citation: Belevskiy AS, Nenasheva NM, Kravchenko NYu, Makar'iants NN, Kuntsev DA. Data from the Russian Severe Asthma Registry (RSAR). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Белевский Андрей Станиславович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», президент Российского респираторного общества, гл. внештат. специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Правительства Москвы. Тел.: +7(495)965-09-27; e-mail: pulmobas@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6050-724X

[✉]Andrey S. Belevskiy. E-mail: pulmobas@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6050-724X

Ненашева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-3162-2510

Natalia M. Nenasheva. ORCID: 0000-0002-3162-2510

Актуальность проблемы

Более 300 млн человек в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения, имеют диагноз бронхиальной астмы (БА), при этом ежегодно регистрируется около 400 тыс. случаев смерти от этой болезни. Высокая распространенность как у детей, так и у взрослых, увеличение заболеваемости и затрат на лечение повышают бремя заболевания как для системы здравоохранения в целом, так и для общества и самих пациентов в частности [1, 2].

Ежегодно происходит разработка и обновление международных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике БА, при этом значительное внимание сфокусировано на пациентах с тяжелой БА (ТБА). ТБА – распространенное гетерогенное заболевание, наблюдаемое у 5–15% пациентов с БА [3–5]. Несмотря на относительно небольшую долю данной группы пациентов в общей структуре БА, на ее лечение приходится более 1/2 всех затрат на заболевание, что влечет высокую нагрузку на систему здравоохранения [6, 7].

Пациенты с ТБА, в том числе согласно определению, в качестве базисной терапии получают высокие дозы комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β -агонистов (ИГКС/ДДБА), М-холинolitikи и антагонисты лейкотриеновых рецепторов [1]. Несмотря на получаемую базисную терапию, у ряда больных ТБА не удается достичь контроля над заболеванием даже при корректном выборе терапии и подтвержденной высокой приверженности терапии. Как результат, часто пациенты начинают использовать системные глюкокортикостероиды (сГКС) во время обострения и затем в качестве базисной терапии, что значительно снижает качество жизни пациентов с сохраняющимся отсутствием контроля заболевания. В соответствии с современными рекомендациями в случае отсутствия контроля заболевания пациентам с ТБА рекомендуется применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в качестве дополнительной терапии: моноклональные антитела к иммуноглобулину E (IgE), интерлейкину (ИЛ)-5, 4, 13, рецептору к ИЛ-5 [1, 8].

Кроме отсутствия контроля заболевания у пациентов с БА, а особенно когда речь идет о ТБА, существуют другие нерешенные вопросы, связанные с территориальными и регуляторными различиями в распространенности, подходах к лекарственному обеспечению пациентов. Это и стало причиной создания и введения Национального регистра по БА в России, инициированного Российским респираторным обществом (РРО) в марте 2018 г. Подобные наблюдательные мониторинговые программы позволяют получать данные о существующей клинической практике, а также анализировать результаты лечения и совершенствовать методы терапии.

Цели и задачи

Основная цель программы – создание единой базы данных пациентов с ТБА в Российской Федерации, получение и анализ актуальных эпидемиологических и клинических данных по ТБА. Ключевыми целями стали описание характеристик популяции пациентов с ТБА, а также их распределение на подгруппы (по возрасту, полу, тяжести заболевания, частоте обострений, различным сопутствующим заболеваниям). Дополнительно поставлена цель – определить распространенность фенотипов БА среди пациентов с ТБА и частоту применения ГИБП, а также сравнить группы пациентов, получающих и не получающих ГИБП.

Материалы и методы

Сбор данных в наблюдательной программе осуществлялся при помощи электронных индивидуальных регистрационных карт пациентов на платформе Oracle XE. Электронная индивидуальная карта пациента, к которой врач получал электронный удаленный онлайн-доступ (интернет-настройку, логин и пароль для входа), состояла из двух основных частей: «регистрационной», содержащей статичные показатели и заполняемой только при внесении данных пациента в регистр, и «мониторинговой», которая содержала мониторимые показатели и заполнялась 1 раз в 6 мес, включая регистрационный визит. Вся полученная персональная и медицинская информация об участниках исследования собиралась и хранится с соблюдением законодательства РФ об охране персональных и медицинских данных.

Все пациенты-кандидаты на включение в программу перед регистрацией в системе информировались о целях, задачах наблюдательной программы, операторах персональных данных и ответственных кураторах и подписывали информированное согласие на обработку и хранение персональных данных и медицинской информации в рамках реализации программы регистра.

В регистр включали пациентов, достигших 18-летнего возраста, с установленным диагнозом ТБА.

Правообладателем данных наблюдательной программы является Российское респираторное общество. В статье проанализированы данные электронных индивидуальных регистрационных карт пациентов, зарегистрированных в программе с июня 2018 по декабрь 2021 г., содержащие информацию последнего регистрационного визита. Для медико-статистического анализа использовали методы описательной статистики для малых выборок. Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Power BI, PSPP и электронных таблиц Microsoft Excel. Для количественных параметров определяли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), межквартильный размах, 95% доверительный интервал, частоту, для качественных данных – частоту, показатель p .

Информация об авторах / Information about the authors

Кравченко Наталья Юрьевна – зав. организационно-методическим отд. по аллергологии-иммунологии и пульмонологии ГБУ НИИОЗММ, рук. Научно-методического центра и мониторинга и контроля болезней органов дыхания ФГБУ «НИИ пульмонологии». ORCID: 0000-0001-5228-7793

Макарянц Наталья Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., рук. отд. дифференциальной диагностики и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. ORCID: 0000-0002-6390-8759

Кунцев Дмитрий Анатольевич – программист организационно-методического отд. по аллергологии-иммунологии и пульмонологии ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0003-0099-8993

Natalia Yu. Kravchenko. ORCID: 0000-0001-5228-7793

Natalia N. Makar'iants. ORCID: 0000-0002-6390-8759

Dmitry A. Kuntsev. ORCID: 0000-0003-0099-8993

Результаты и обсуждение

За период с июня 2018 г. в регистр ТБА включены 4376 пациентов. В создании регистра и внесении данных по пациентам принимали участие 307 врачей из 57 регионов России (табл. 1). Наибольшее число врачей, зарегистрированных в регистре, – в Москве (45 врачей), Санкт-Петербурге (28 врачей) и Свердловской области (16 врачей).

Характеристика пациентов

Распределение по полу включенных пациентов неравномерно, 65% пациентов – женщины и 35% – мужчины. Средний возраст пациентов составил $60,6 \pm 13,5$ года (табл. 2).

Выполнена оценка возраста дебюта БА. Средний возраст начала заболевания составил $39,3 \pm 18,1$ года. При этом у большей части (82,7%) пациентов дебют заболевания состоялся во взрослом возрасте (старше 20 лет).

Продолжительность заболевания в среднем составила $20,7 \pm 13,6$ года. По данным регистра, 71,1% пациентов не курят и никогда не курили, 18,3% являются бывшими курильщиками, в настоящий момент курят 10,6% пациентов со средним стажем курения 35,6 года (30,8 пачка/лет). Среднее значение индекса массы тела для всех пациентов составило $28,6 \text{ кг/м}^2$ (среднеквадратичное отклонение $6,02 \text{ кг/м}^2$).

В рамках регистра проведен анализ анамнестических данных по определению сопутствующих патологий. ТБА крайне редко встречается изолированно, учитывая, как правило, длительный анамнез заболевания. Часто встречающаяся коморбидная патология утяжеляет общее состояние пациентов. Согласно данным регистра, которые соответствуют популяционным значениям, наиболее часто встречающиеся сопутствующие состояния – сердечно-сосудистые заболевания, такие как артериальная гипертензия (зарегистрированы у 1888 пациентов из 4021) и ишемическая болезнь сердца – у 566 пациентов (табл. 3). Учитывая аллергический генез, а также наличие эозинофильной дисфункции иммунной системы у многих пациентов с ТБА, прослеживается широкое вовлечение поражения верхних и нижних дыхательных путей, что подтверждает ключевую роль гиперпродукции IgE и T2-пути воспаления в развитии ТБА. Таким образом, по данным регистра, частота аллергического ринита составила 23%, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – 8,5%, а хронического риносинусита с полипами – 8,36%.

Для пациентов с ТБА крайне важно определение состояния контроля заболевания. Контроль над БА рассматривается как одна из главных целей и критериев эффективности терапии. По данным регистра, полный контроль БА отмечался лишь у 2,2% пациентов, в то время как отсутствие контроля – у 83,3%. Частичный контроль определен у 14,5% пациентов. При этом у более чем 1/2 (53%) пациентов отмечалось 1 и более обострений, в то время как у 47% – 2 и более обострений за год.

Функция внешнего дыхания

Для пациентов с БА показано рутинное обследование функции внешнего дыхания. Функцию внешнего дыхания, отражающую проходимость дыхательных путей, можно оценивать по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Выраженная бронхиальная обструкция, характерная для БА, проявляется ухудшением этих показателей, в особенности при тяжелой форме заболевания. ОФВ_1 – наиболее воспроизводимый, часто используемый и самый информативный показатель спирометрии, отражающий ОФВ_1 маневра форсированного выдоха, позволяющий су-

Таблица 1. Число врачей, принимающих участие в составлении Регистра в зависимости от региона

Table 1. Number of doctors participating in the compilation of the Register, depending on the region

Регион	Число зарегистрированных врачей в регионе
Москва	45
Санкт-Петербург	28
Свердловская область	16
Республика Карелия	11
Приморский край, Ростовская область, Татарстан, Тюменская область	9
Новосибирская область, Саха (Якутия)	8
Красноярский край, Ставропольский край, Хабаровский край	7
Амурская область, Кемеровская область, Псковская область, Самарская область, Челябинская область	6
Алтайский край, Архангельская область, Астраханская область, Башкортостан, Бурятия, Иркутская область, Калининградская область, Краснодарский край, Нижегородская область, Омская область, Пермский край, Томская область	5
Волгоградская область	4
Вологодская область, Ленинградская область, Саратовская область, Сахалинская область, Смоленская область, Ханты-Мансийский АО (Югра)	3
Московская область, Ярославская область	2
Белгородская область, Брянская область, Воронежская область, Еврейская АО, Забайкальский край, Калужская область, Кировская область, Коми, Крым, Курская область, Марий Эл, Ненецкий АО, Новгородская область, Оренбургская область, Рязанская область, Севастополь, Удмуртия, Хакасия	1
Всего	307

дить о проходимости дыхательных путей. Дополнительно в регистре анализировалась ФЖЕЛ – максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть после максимально глубокого вдоха, в дополнение для подтверждения обструктивного синдрома вычислялось соотношение $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$. При обструктивных нарушениях отношение $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ снижается (у здорового человека это соотношение

Таблица 2. Демографические характеристики пациентов с ТБА**Table 2.** Demographic characteristics of patients with severe asthma

Распределение по возрасту		
Возраст, лет	Мужчины, <i>n</i>	Женщины, <i>n</i>
18–20	13	8
21–50	299	516
51–80	1031	1930
80+	61	122
Распределение по возрасту дебюта заболевания		
Возраст дебюта, лет	Мужчины, <i>n</i>	Женщины, <i>n</i>
0–20	169	277
21–50	447	946
51–70	264	422
71–90	15	38
Статус курения		
	Пациенты, <i>n</i>	Индекс курения
Курят в настоящее время	410	30,8
Бывшие курильщики	710	24,7
Никогда не курили	2760	–
Индекс массы тела (среднее значение)		
	Мужчины, кг/м ²	Женщины, кг/м ²
	27	29,5

составляет 75–85%), поскольку ОФВ₁ снижается соответственно тяжести обструкции. ФЖЕЛ при этом также уменьшается, но, как правило, в меньшей степени.

В среднем значение ОФВ₁ до применения бронхолитика составило 55,3% от должного со средним приростом в 9,1% после применения бронхолитика. При этом значение отношения ОФВ₁ к ФЖЕЛ в среднем составило 63,4%, что ниже нормы и свидетельствует о преобладании персистирующей бронхиальной обструкции у исследуемой группы пациентов (табл. 4).

Объем терапии ТБА

По данным фармакоэпидемиологического анализа, проведенного в рамках регистра, у большей части (85,5%) пациентов применялась комбинированная терапия ИГКС/ДДБА, что соответствует современным подходам к комплексной терапии БА в целях достижения контроля заболевания. Наиболее часто назначаемая фиксированная комбинация ИГКС/ДДБА: будесонид + формотерол (табл. 5). Также стоит отметить высокую долю пациентов, использующих короткодействующие β-агонисты (КДБА) постоянно, – 35% пациентов. Применение КДБА свидетельствует о низком контроле заболевания, так как данная группа препаратов используется для быстрого купирования симптомов. При этом стоит отметить, что согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА чрезмерное использование КДБА является небезопасным, увеличивает риск обострений и ассоциировано с повышенным риском смерти по причине БА [8].

Таблица 3. Сопутствующие заболевания у пациентов с ТБА
Table 3. Concomitant diseases in patients with severe asthma

Заболевание	Число пациентов, абс. (%)
Атопический дерматит	50 (1,24)
Аллергический ринит	920 (22,88)
Неаллергический ринит	47 (1,17)
Хронический риносинусит без полипов	41 (1,02)
Хронический риносинусит с полипами	336 (8,36)
Полиартериит с поражением легких	261 (6,49)
ХОБЛ	340 (8,46)
Сахарный диабет	281 (6,99)
Артериальная гипертензия	1888 (46,95)
Ишемическая болезнь сердца	566 (14,08)
Хроническая сердечная недостаточность	265 (6,59)
Хроническая почечная недостаточность	21 (0,52)
Всего (<i>n</i>)	4021

Таблица 4. Показатели функции внешнего дыхания**Table 4.** Indicators of the function of external respiration

Показатель спирометрии	Среднее значение
ОФВ ₁ , % от должного	59,8±21,2
ФЖЕЛ, % от должного	74,4±20,2
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	67,6±18,2

Среди пациентов с ТБА отмечено применение сГКС как в пероральной, так и в инъекционной форме в 8% случаев (табл. 6). Несмотря на относительно низкую частоту применения сГКС по сравнению с международными данными, необходимо учитывать, что длительное применение сГКС ограничено развитием тяжелых побочных эффектов, включающих развитие остеопороза, спонтанных переломов, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения, мышечной слабости, гипокалиемии, истончения кожи, угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что в результате несет огромное бремя для пациента, общества и для системы здравоохранения, в том числе с учетом затрат на лечение стероидно-опосредованных заболеваний [8, 9].

Данные регистра позволили произвести анализ частоты назначения ГИБП при ТБА. Стоит отметить, что частота применения ГИБП все еще остается низкой. Наиболее часто используемыми являются анти-IgE-препараты (омализумаб; 224 пациента), что, вероятнее всего, связано с его более ранним появлением в России. Включены 132 пациента на анти-ИЛ-4, ИЛ-13-терапии (дупилумаб), анти-ИЛ-5α-рецептор (бенрализумаб) – 56 пациентов, а также анти-ИЛ-5 (меполизумаб и реслизумаб) у 38 и 13 пациентов соответственно. У пациентов, включенных в регистр, для которых есть данные о повторных визитах, информация о переключении между биологическими препаратами по причине неэффективности, в том числе за счет образования антител к моноклональному антителу, не зарегистрирована.

Биомаркеры и фенотипы ТБА

При анализе данных пациентов Регистра, которым выполнено определение уровня эозинофилов крови и IgE, у 94,8% пациентов определяется Т2-воспаление. Критерием Т2-воспаления считалось наличие одного из следующих условий: уровень эозинофилов крови 150 кл/мкл и выше, уровень IgE более 30 МЕ/мл. При этом у 69% пациентов регистра определялись положительные кожные пробы и/или повышенный уровень аллерген-специфического IgE к одному или более аллергенам. Среднее количество эозинофилов крови среди включенных пациентов с ТБА составило 231,4 кл/мкл. Наивысшее зафиксированное количество эозинофилов крови – 2733 кл/мкл. Средний уровень FeNO составил 35 ppb (выполнено только у 84 пациентов, включенных в регистр), а среднее значение общего IgE – 416,5 МЕ/мл. У 66,4% пациентов уровень IgE более 100 МЕ/мл, при этом пациентов с уровнем эозинофилов более 150 кл/мкл – 53,7%. Отсюда следует относительно высокая частота распространения перекрестного фенотипа, сочетающего повышенный уровень эозинофилов и высокий уровень IgE с аллергическим компонентом.

Проведен сравнительный анализ характеристик групп пациентов в зависимости от уровня эозинофилов и уровня IgE сыворотки крови. Пациенты распределены на 4 группы: 1-я группа: эозинофилы сыворотки крови (ЭОЗ) ≤ 150 кл/мкл, IgE ≤ 30 МЕ/мл, 2-я группа: ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл, IgE ≤ 30 МЕ/мл, 3-я группа: ЭОЗ ≤ 150 кл/мкл, IgE ≥ 30 МЕ/мл, 4-я группа: ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл, IgE ≥ 30 МЕ/мл.

Данные сравнения характеристик представлены в табл. 7.

Значимых отличий по демографическим характеристикам не определено. Наблюдается тенденция более высоких значений отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ у пациентов с низким уровнем IgE и ЭОЗ, что может свидетельствовать о меньшей степени обструкции по сравнению с группой повышенных значений упомянутых маркеров. Кроме того, у данной группы пациентов реже встречаются такие коморбидные состояния, как хронический назальный полипоз, при этом регистрируется относительно часто наличие аллергического ринита, однако недостаточное количество выборки данной группы не позволяет сделать окончательных выводов.

Обсуждение

В создании Регистра участвовали врачи из большинства регионов России, что позволило проанализировать общероссийскую картину пациентов с ТБА.

Полученные данные продемонстрировали гетерогенность заболевания с дебютом и проявлением во взрослом возрасте. При анализе отмечена преобладающая доля Т2-воспаления с сопутствующим высоким уровнем эозинофилов крови.

Регистрируется большое количество наличия коморбидных состояний, в том числе с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей (аллергический ринит, хронический риносинусит с полипами и без, ХОБЛ). Согласно данным спирометрии получено подтверждение выраженной степени снижения функции дыхания с преобладанием персистирующего бронхообструктивного синдрома.

Контроль заболевания как один из критериев успешного лечения БА у большинства пациентов низкий, несмотря на преобладающее применение базисной терапии, соответствующей международным и российским стандартам лечения ТБА. Вероятно, из-за низких показателей контроля БА наблюдается частое применение КДБА. Несмотря на полученный небольшой процент пациентов (8%), использующих сГКС постоянно, следует принять во вни-

Таблица 5. Распределение препаратов базисной терапии

Table 5. Distribution of maintenance therapy drugs

Группа препаратов	Абс. (%)
ИГКС/ДДБА	3439 (85,5)
1. Будесонид + формотерол	1882 (54,7)
2. Салметерол + флутиказон	1190 (34,6)
3. Беклометазон + формотерол	242 (7,04)
4. Вилантерол + флутиказона фураат	116 (3,37)
5. Мометазон + формотерол	9 (0,26)
КДБА*	1388 (22,88)
ДДАХ	1013 (1,17)
АЛТП	496 (1,02)
ИГКС	285 (8,36)
ДДБА	55 (6,49)
Теofilлины	50 (8,46)
Антибиотики группы макролидов	20 (6,99)

Примечание. ДДАХ – длительно действующие антагонисты мускариновых (холинергических) рецепторов, АЛТП – антилейкотриеновые препараты; *постоянное применение.

Таблица 6. Применение сГКС

Table 6. Application systemic glucocorticosteroids

Таблетированные ГКС, n	285
1. Преднизолон, %	64,2
2. Метилпреднизолон, %	26,3
3. Триамцинолон, %	8,8
4. Дексаметазон, %	0,7
Инъекционные ГКС, n	42
1. Дексаметазон, %	50
2. Преднизолон, %	50

вание, возможно, неучтенное периодическое применение пациентами сГКС, что также приводит к формированию осложнений, вызванных стероидной терапией. Для снижения вероятности развития подобных осложнений данной группы требуется максимально возможное снижение применения сГКС в любой форме.

Часть (10,6%) пациентов с ТБА применяют ГИБП в качестве дополнительной терапии, однако данный показатель все еще остается низким, что требует соответствующих мер по увеличению возможности доступа к данному типу терапии. Требуется определение барьеров применения ГИБП у данной группы пациентов с дальнейшим их разрешением.

На основании данных регистра проанализированы демографические и клинические характеристики бионаивных пациентов и пациентов, получавших генно-инженерную биологическую терапию по поводу ТБА. Характеристики представлены в табл. 8.

Сравнение демографических и клинических характеристик пациентов, которым назначена биологическая терапия, и теми, кому не назначена биологическая терапия, выявило существенные различия по нескольким характеристикам, в то время как не отмечено значимого различия

Таблица 7. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от уровня IgE и ЭОЗ**Table 7. Comparative characteristics of patients depending on the level of IgE and serum eosinophils**

	ЭОЗ<150 кл/мкл, IgE<30 МЕ/мл	ЭОЗ≥150 кл/мкл, IgE<30 МЕ/мл	ЭОЗ<150 кл/мкл, IgE≥30 МЕ/мл	ЭОЗ≥150 кл/мкл, IgE≥30 МЕ/мл
Число пациентов, <i>n</i>	24	27	109	303
Средний возраст (δ), лет	56,5 (14,2)	58,6 (12,7)	57 (14,1)	56,8 (14,1)
Возраст начала заболевания (δ), лет	36,5 (12,4)	40,6 (12,9)	36 (18,2)	34,8 (18,4)
ОФВ ₁ (δ), %	61,4 (16,6)	53,3 (17,4)	55,7 (21,4)	58,2 (19,2)
ФЖЕЛ (δ), %	67,2 (16,2)	74,7 (24,4)	70,2 (22,3)	74,4 (21,5)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (δ)	82,3 (23,2)	60,7 (10,1)	65,7 (16,2)	65,5 (13,6)
Среднее значение IgE (δ), МЕ/мл	23,1 (6,7)	18,2 (7,1)	374,1 (393,6)	400,3 (489,3)
Среднее значение ЭОЗ (δ), кл/мкл	98,5 (35,4)	378,3 (199,3)	86,2 (39,2)	415,5 (290,5)
Неконтролируемая БА, абс. (%)	23 (95,9)	26 (96,3)	102 (93,5)	271 (89,4)
Частота коморбидных заболеваний				
Хронический назальный полипоз, абс. (%)	1 (4,1)	5 (18,5)	14 (12,8)	54 (17,8)
Атопический дерматит, абс. (%)	1 (4,1)	0 (0)	3 (2,7)	4 (1,3)
Аллергический ринит, абс. (%)	8 (33,3)	5 (18,5)	47 (43)	113 (37,3)
ХОБЛ, абс. (%)	1 (4,1)	1 (3,7)	2 (1,8)	21 (3,9)

Примечание. Здесь и далее в табл. 8: (δ) – среднеквадратичное отклонение.

Таблица 8. Сравнительная характеристика биоинавтивных пациентов и пациентов, получающих ГИБП**Table 8. Comparative characteristics of bionative patients and patients receiving biologics**

Характеристики	Биоинавтивные пациенты	Пациенты, получающие ГИБП
Пол, мужчины/женщины	1230/2275	175/303
Средний возраст, лет (δ)	61,8 (12,9)	51,6 (14,1)
Возраст начала заболевания, лет (δ)	40,1 (17,8)	28,9 (18,4)
ОФВ ₁ , % (δ):	56,9 (19,9)	80,1 (19,1)
• 50 и менее, % (<i>n</i>)	39,7 (1154)	42/415
• 51–65	28,19 (818)	10,12 (42)
• 66–80	18,95 (550)	13,49 (56)
• >80	13,06 (379)	66,26 (275)
ФЖЕЛ, % (δ)	72,6 (20,3)	87,0 (15,0)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (δ)	65,4 (16,7)	83,4 (20,9)
Средняя частота обострений	0,62	0,33
Среднее значение IgE (δ), МЕ/мл	324,9 (441,7)	434,0 (408,7)
Среднее значение ЭОЗ (δ), кл/мкл	248,9 (229,5)	94,8 (194,8)
Хронический назальный полипоз, абс. (%)	279 (7,87)	57 (11,92)
Атопический дерматит, абс. (%)	39 (1,1)	11 (2,3)
Аллергический ринит, абс. (%)	821 (23,2)	99 (20,71)
ХОБЛ, абс. (%)	339 (9,56)	1 (0,2)

по распределению по полу. Средний возраст пациентов, не использующих биологическую терапию, превышал средний возраст использующих ГИБП более чем на 10 лет (61,8 года против 51,6 года).

Пациенты без опыта терапии ГИБП имели признаки более тяжелой обструкции дыхательных путей (ОФВ₁ 56,9% против 80,1%, $p<0,001$, ФЖЕЛ 72,6% против 87,0%,

$p<0,001$, ОФВ₁/ФЖЕЛ 65,4 против 83,4, $p<0,001$), что, вероятно, ассоциировано с положительным эффектом биологической терапии. Отмечается статистически значимое снижение частоты обострения при использовании ГИБП (0,62 против 0,33, $p<0,001$).

При анализе профиля пациентов отмечено статистически значимое снижение уровня эозинофилов крови у

пациентов, получавших терапию ГИБП (248,9 против 94,8, $p < 0,001$), что, вероятно, связано с применением препаратов группы анти ИЛ-5/ИЛ-5α-рецептор. Кроме того, отмечаются более низкие средние значения IgE в группе пациентов, получавших ГИБП (324,9 против 434,0, $p < 0,01$).

Дополнительные различия по анализируемым группам пациентов наблюдались по поводу сопутствующих заболеваний, в группе использующих биологическую терапию отмечено более частое распространение хронического риносинусита с полипами и ХОБЛ, в то время как атопический дерматит и аллергический ринит встречались в равной степени в обеих группах (см. табл. 8).

Таким образом, прослеживается статистически значимо меньшая выраженность обструктивного синдрома, частота обострений, что свидетельствует о положительной динамике в отношении лечения ТБА по сравнению с пациентами, не принимающими препараты биологической терапии.

Заключение

На основании анализа данных Российского регистра ТБА можно заключить, что подавляющее большинство взрослых пациентов с ТБА соответствуют Т2 фенотипу, имеют неконтролируемую БА с высокой частотой обострений, часто встречающимися сопутствующими заболеваниями, сниженной функцией легких. Отмечено более благоприятное течение заболевания у пациентов, получающих биологическую терапию. Дальнейшие цели для улучшения лечения пациентов с ТБА состоят в продолжении применения терапии, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, снижении частоты исполь-

зования сГКС и КДБА, улучшении доступа пациентов к терапии ГИБП с последующим улучшением контроля заболевания, снижении частоты обострений и улучшении качества жизни данной группы пациентов, что в итоге приведет к снижению бремени ТБА и оптимизации ресурсов системы здравоохранения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ДДБА – длительно действующие β-агонисты
 ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
 ИЛ – интерлейкин
 КДБА – короткодействующие β-агонисты
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду маневра форсированного выдоха

сГКС – системные глюкокортикостероиды
 ТБА – тяжелая бронхиальная астма
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ЭОЗ – эозинофилы сыворотки крови
 Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. (GINA 2021). Available at: <https://ginasthma.org>. Accessed: 14.04.2022.
- Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343–73. DOI:10.1183/09031936.00202013
- Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:896–902. DOI:10.1016/j.jaci.2014.08.042
- von Bülow A, Backer V, Boddtger U, et al. Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma – outcomes of a systematic assessment protocol. *Respir Med*. 2018;145:41–7. DOI:10.1016/j.rmed.2018.10.020
- Cruz AA, Bousquet PJ. The unbearable cost of severe asthma in underprivileged populations. *Allergy*. 2009;64(3):319–21. DOI:10.1111/j.1398-9995.2009.02026
- Polosa R. An overview of chronic severe asthma. *Intern Med J*. 2008;38(3):190–8. DOI:10.1111/j.1445-5994.2007.01547.x
- Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» (утв. Минздравом России). ID: 359. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2. Ссылка активна на 14.04.2022 [Clinical recommendations “Bronchial asthma” (approved by the Ministry of Health of Russia). ID: 359. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2. Accessed: 14.04.2022 (in Russian)].
- Демко И.В., Артюхов И.П., Петрова М.М. Бронхиальная астма: клинико-экономический аспект. *Врач*. 2007;5:74–6 [Demko IV, Artyukhov IP, Petrova MM. Bronchial asthma: clinical and economic aspect. *Doctor*. 2007;5:74–6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.05.2022



OMNIDOCTOR.RU