

УДК 616.248-085

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-76-81



Вопросы использования генно-инженерных биологических препаратов при тяжелой бронхиальной астме по данным клиники Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова

А.В. Данилов¹, В.А. Невзорова², А.Н. Аргунова¹, Ю.А. Соловьева¹¹ Северо-восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский институт, Владивосток, Россия

Цель исследования: изучить особенности течения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) и эффективность генно-инженерных биологических препаратов в якутской популяции. **Материалы и методы.** В исследование вошло 18 пациентов Клиники СВФУ якутской национальности с тяжелой бронхиальной астмой. Генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) (препараты анти IL-5 – Меполизумаб, анти IL-5Rα Бенрализумаб, анти IL-4Rα – Дупилумаб и анти IgE – Омализумаб) проводилась с учетом фенотипа астмы и сопутствующих заболеваний. Наблюдение велось в трех временных точках: на момент инцициации, через 6 и 12 месяцев. Использованы методы спирометрии, лабораторные исследования и анкетирование ACQ-5. Статистическая обработка проведена с использованием критериев Вилкоксона (SPSS IBM Statistics). **Результаты.** Через 12 месяцев ГИБТ было отмечено улучшение контроля над астмой: показатель ACQ-5 снизился с $2,73 \pm 0,66$ до $0,48 \pm 0,19$ ($p < 0,001$). Средний уровень эозинофилов в крови уменьшился, но не достиг значений ниже 150 кл/мкл. Функция внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ1, МИТ, ПОС) показала положительную динамику: показатели улучшились на 23,25, 25,05, 8,93 и 26,7% соответственно. **Заключение.** ГИБТ продемонстрировали высокую эффективность в улучшении контроля ТБА и снижении потребности в противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, Т2-воспаление, генно-инженерные биологические препараты, якутская популяция, лечение астмы

Поступила в редакцию: 27.01.2025. Получена после доработки: 16.02.2025. Принята к публикации: 04.03.25

Для цитирования: Данилов А.В., Невзорова В.А., Аргунова А.Н., Соловьева Ю.А. Вопросы использования генно-инженерных биологических препаратов при тяжелой бронхиальной астме по данным клиники Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:76–81. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-76-81

Для корреспонденции: Данилов Алексей Владимирович – ассистент кафедры госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии, Медицинский институт, Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова (677000, г. Якутск, ул. Ойунского, 27); тел.: +7 (984) 104-77-28; ORCID: 0009-0007-2180-6707; e-mail: ALVLDAN@mail.ru

Issues of genetically engineered biologic drugs for severe bronchial asthma: data from the Clinic of North-Eastern Federal University

A.V. Danilov¹, V.A. Nevzorova², A.N. Argunova¹, Yu.A. Soloveva¹¹ M.K. Ammosov North-Eastern Federal University", Yakutsk, Russia² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective. To study the course of severe bronchial asthma and the effectiveness of genetically engineered biological drugs in the Yakut population. **Materials and methods.** The study included 18 Yakut patients with severe bronchial asthma being treated in the Clinic of the North-Eastern Federal University. Genetically engineered biological therapy (anti-IL-5 Mepolizumab, anti-IL-5Rα Benralizumab, anti-IL-4Rα Dupiluma, and anti-IgE Omalizumab) was carried out taking into account asthma phenotypes and comorbidities. Observation was carried out in three different periods: at initiation time, after 6, and after 12 months. Spirometric methods, laboratory tests, and ACQ-5 were used. Statistical processing was performed using the Wilcoxon test (SPSS IBM Statistics). **Results.** After 12 months of genetically engineered biological therapy, improved asthma control was observed: the ACQ-5 score decreased from 2.73 ± 0.66 to 0.48 ± 0.19 ($p < 0.001$). The mean blood eosinophil count decreased but stayed above 150 cells/ μ L. External respiratory function showed positive dynamics: FVC, FEV1, modified Tiffeneau index, and PEF are improved by 23.25, 25.05, 8.93, and 26.7%, respectively. **Conclusion.** Genetically engineered biological therapy has demonstrated high effectiveness in improving control of severe bronchial asthma and reducing the need for anti-inflammatory therapy.

Keywords: S. severe bronchial asthma, type 2 inflammation, genetically engineered biological drugs, Yakut population, asthma treatment

Received 27 January 2025; Revised 16 February 2025; Accepted 4 March 2025

For citation: Danilov A.V., Nevzorova V.A., Argunova A.N., Soloveva Yu.A. Issues in the use of genetically engineered biologic agents for severe bronchial asthma: data from the Clinic of Northeastern Federal University. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:76–81. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-76-81

Corresponding author: Aleksey V. Danilov, Assistant Professor of the Department of Hospital therapy, Occupational Diseases and Clinical Pharmacology of the Medical Institute of NEFU (Yakutsk 677000, 27 Oyunskogo st.); ORCID: 0009-0007-2180-6707; Tel.: +7 (984) 104-77-28; e-mail: ALVLIDAN@mail.ru

Бронхиальная астма (БА) является распространенной патологией, относящейся к категории хронических неинфекционных заболеваний и вносящей значительный вклад в утрату трудоспособности и снижение качества жизни пациентов [1, 2]. По оценкам, в мире насчитывается около 348 млн пациентов с БА [2]. В России распространенность заболевания среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков достигает 10% [1]. В Республике Саха (Якутия) за период с 2001 по 2020 г. отмечен рост заболеваемости БА с 4,1 до 12,5 на 1000 населения, который может быть связан как с улучшением диагностики заболевания на этапе первичного звена здравоохранения, так и с увеличением числа факторов внешней среды, участвующих в патогенезе заболевания [2, 3]. Значительную роль играют особенности экстремального климата Якутии с колебаниями от крайне низких отрицательных в зимнее время года и высоких положительных в летний период, рост урбанизации с увеличением доли населения, проживающего в городе с изменением образа жизни, характера питания, снижения физической активности и пр. [4]. Существенное значение имеют и генетические особенности: у якутской популяции выявлена ассоциация повышенного уровня Т2-воспаления со специфическими полиморфизмами генов *IL4* и *IL4RA* [5], тогда как в мировой популяции ассоциация Т2-воспаления наблюдается с полиморфизмами генов *IL2*, *IL6*, *IL17A*, *IL10* [6].

Несмотря на все существующие подходы к терапии БА, как и во всей Российской Федерации, в Республике Саха (Якутия) наблюдается сохранение когорты пациентов с недостаточным контролем заболевания, среди которых наиболее заметна группа с тяжелой астмой [3, 7].

В настоящей работе изучались особенности течения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) и эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в якутской популяции.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ЦСМП Клиники Северо-восточного федерального университета им. М.К. Аммосова (СВФУ). В него вошли 18 пациентов якутской национальности с подтвержденным диагнозом ТБА (средний возраст $60,61 \pm 8,66$ года; 13 женщин и 5 мужчин). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Клиники СВФУ (Протокол № 5 от 27.04.2021 г.), все участники подписали информированное согласие. Исследование отвечает стандартам CONSORT и Хельсинкской декларации GCP.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз ТБА с Т2-воспалением и стабильное состояние пациента на момент инициации терапии. Критерии исключения: наличие тяжелых

сопутствующих заболеваний, активные инфекционные заболевания, неисчерпанные возможности терапии 5-й степени БА. Из 18 пациентов 3 находилось на терапии Анти IL-5 препарате Меполизумаб, 4 на Анти IL-5Rα Бенрализумаб, 7 на Анти IL-4Rα Дупилумаб, 4 на Анти IgE препарате Омализумаб.

Наблюдение проводилось в трех временных точках: «точка 1» – при инициации, «точка 2» – через 6 месяцев и «точка 3» – через 12 месяцев с момента инициации. Пациенты проходили полный осмотр с анкетированием по валидированному опроснику ACQ-5, исследованием клинического анализа крови с подсчетом количества эозинофилов в 1 мкл, общего IgE в сыворотке крови и показателей спирометрии с оценкой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), модифицированного индекса Тиффно (МИТ) до и после использования бронходилататора.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS IBM Statistics. Нормальность распределения проверяли с использованием теста Шапиро – Уилка. Сравнение парных количественных значений (значения, зафиксированные до и на фоне лечения ГИБП) в группах выполняли с помощью критериев Вилкоксона.

Результаты исследования

С 2021 по 2022 г. в Клинику СВФУ обратились 30 пациентов с неконтролируемой БА для решения вопроса об инициации ГИБТ. Из них 15 человек получили направление из других медицинских организаций, 3 пациента находились на лечении в пульмонологическом отделении ГАУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница», 7 пациентов обратились по рекомендациям терапевтов через регистратуру, 5 пациентов состояли в Клинике СВФУ на диспансерном наблюдении. У 12 пациентов не были исчерпаны возможности терапии БА 5-й степени. Для инициации ГИБТ отобраны 18 пациентов, проживающих в Республике Саха (Якутия).

У пациентов с ТБА, включенных в исследование, были установлены признаки Т2-воспаления: эозинофилия крови (среднее значение $502,2 \pm 305,5$ кл/мл) и повышение уровня общего IgE ($330,04 \pm 242,71$ МЕ/мл). Для исключения иных причин эозинофилии все пациенты обследованы на предмет глистной и паразитарной инвазии, которые были исключены. Перед назначением ГИБТ пациенты были проконсультированы врачом-фтизиатром для исключения активной туберкулезной инфекции. Различные проявления атопии присутствовали в виде аллергического ринита у 12 пациентов, атопического дерматита – у 3 пациентов, поллиноза – у 3 пациентов, у 5 пациентов установлен хронический полипозный риносинусит.

Выбор препарата для ГИБТ производился на основании дерева решений терапии Т2-зависимой тяжелой БА. Анти IL-5 препарат Меполизумаб был назначен 3 пациентам: с выраженной эозинофилией крови. Анти IL-5Ra препарат Бенрализумаб назначен 4 пациентам с эозинофилией крови, кроме того, двум пациентам препарат был выбран в связи с удобным режимом введения (1 раз в 8 недель) в связи с отдаленностью проживания. Анти IL-4Ra препарат Дупилумаб назначен 7 пациентам: пять из них страдали тяжелым полипозным риносинуситом, один имел атопический дерматит, одному терапия была инициирована ранее. Анти IgE препарат Омализумаб назначен 4 пациентам с атопической БА, подходящим по весу тела и при уровне общего IgE выше 300 МЕ/мл.

Учитывая малую численность пациентов в каждой подгруппе, статистический анализ эффективности ГИБТ проведен в общей когорте пациентов с ТБА (табл. 1).

В ходе исследования было отмечено значительное улучшение контроля над астмой. Средний показатель по шкале АСQ-5 в начале исследования составлял $2,73 \pm 0,66$ балла, спустя 6 месяцев снизился до $1,02 \pm 0,40$ балла ($p < 0,001$), но не достиг оптимального результата. Через 12 месяцев показатель АСQ-5 снизился до $0,48 \pm 0,19$ балла ($p < 0,001$), свидетельствуя о достижении контроля над заболеванием.

Показатель абсолютного количества эозинофилов как маркера активности Т2-воспаления, также продемонстрировал положительную статистически значимую динамику во всех точках обследования. Так, при инициации терапии среднее значение эозинофилов составляло $502,2 \pm 305,5$ клеток/мкл, через 6 месяцев – $291,60 \pm 261,20$ клеток/мкл ($p = 0,028$), через 12 месяцев – $341,48 \pm 235,13$ клеток/мкл ($p = 0,03$). Тем не менее показатель количества эозинофилов не достиг

значения ниже 150 клеток/мкл. Уровень общего IgE как маркера атопии показал статистически незначимые изменения во всех точках обследования по сравнению с исходными данными ($p = 0,638$). Исходя из особенностей показаний для назначения препаратов ГИБТ, нами отдельно проведен анализ динамики уровня общего IgE в когорте лиц, получивших анти IgE препарат Омализумаб ($n = 4$). Как в общей когорте, уровень общего IgE за 12 месяцев снизился статистически незначимо с $362,37 \pm 53,13$ до $235,85 \pm 26,79$ МЕ/мл ($p = 0,068$).

Средние значения показателей ФВД, связанные с обструктивными изменениями дыхательных путей, достигли рекомендованных параметров. Показатели ОФВ1 несколько отставали от динамики ФЖЕЛ, а значения МИТ достигли рекомендованных значений у 12 пациентов с ТБА уже через полгода ГИБТ. Через 12 месяцев терапии показатели ФЖЕЛ возросли на 23,25% ($p = 0,004$), ОФВ1 – на 25,05% ($p = 0,001$), МИТ – на 8,93%, ПОС – на 26,7% ($p = 0,01$) по сравнению с исходными. Вследствие более значимого прироста показателей ФЖЕЛ значения МИТ умеренно снизились до $84,09 \pm 10,46\%$ без достижения статистической значимости различий по сравнению с предыдущими значениями ($p = 0,177$). Таким образом, динамика ФЖЕЛ, ОФВ1, ПОС и МИТ подчеркивает особенности патофизиологических процессов обструктивных нарушений в дыхательных путях при ТБА, что требует регулярного мониторинга их состояния при продолжении ГИБТ.

Проведенный анализ показал, что на фоне ГИБТ у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА через 12 месяцев установлено отсутствие обострений заболевания, требующих госпитализации и отказ от использования системных глюкокортикостероидов (СГКС) парентерально (табл. 2). Определено уменьшение дозы ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС), снижение

Таблица 1

Динамика клинических и лабораторно-инструментальных данных у пациентов с ТБА на ГИБТ

Показатель	Инициация	6 мес.	<i>p</i>	12 мес.	<i>p</i>
АСQ-5	$2,73 \pm 0,66$ (1,50–3,80)	$1,02 \pm 0,40$ (0,25–1,6)	< 0,001	$0,48 \pm 0,19$ (0,20–0,75)	< 0,001
Эозинофилы, абс.	$502,2 \pm 305,5$ (49–1088)	$291,60 \pm 261,20$ (38–814)	0,028	$341,48 \pm 235,13$ (56–759)	0,03
IgE, общ.	$330,04 \pm 242,71$ (58,7–1060,43)	$374,75 \pm 318,17$ (19,2–1067,62)	0,557	$327,95 \pm 315,95$ (4,48–1033,07)	0,638
ФЖЕЛ %	$69,36 \pm 20,11$ (33–97)	$89,42 \pm 19,39$ (49–120)	<0,001	$92,61 \pm 14,33$ (67–115,25)	0,004
ОФВ1 %	$62,42 \pm 18,17$ (21–90)	$81,64 \pm 21,45$ (45–121,94)	<0,001	$87,47 \pm 13,38$ (67–110)	0,001
МИТ %	$75,16 \pm 19,95$ (42–116,38)	$88,71 \pm 16,23$ (60–121,1)	0,031	$84,09 \pm 10,46$ (60,9–102,86)	0,177
ПОС %	$73,53 \pm 32,3$ (13–129)	$86,56 \pm 26,24$ (24–128)	0,011	$100,23 \pm 17,46$ (68–129)	0,01

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, ПОС – пиковая объемная скорость выдоха, МИТ – модифицированный индекс Тиффно.

Таблица 2

Обострения и данные фармакотерапии ТБА при использовании ГИБТ

Признак	При инициации	Через 12 мес.
Обострения БА, потребовавшие госпитализации, за предшествующие 12 мес., <i>n</i> (%)	9 (50)	0
ДДБА/ИГКС, <i>n</i> (%)	18 (100)	18 (100)
ИГКС (по Будесониду), мкг/сут $M \pm m$ (min – max)	551,1 ± 147,48 (320–640)	284,44 ± 68,45 (160–320)*
ДДАХ (Тиотропия бромид), <i>n</i> (%)	18 (100)	2 (11,1)
АЛТП, <i>n</i> (%)	12 (66,6)	2 (11,1)
СГКС парентерально > 2 раз в год, <i>n</i> (%)	12 (66,6)	0
СГКС внутрь ежедневно, <i>n</i> (%)	3 (16,6)	1 (5,5)

* $p < 0,001$

Примечание: БА – бронхиальная астма, СГКС – системные глюкокортикостероиды, ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты, ДДАХ – длительно действующий антихолинергический препарат, АЛТП – антилейкотриеновый препарат.

потребности в использовании длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХ) и антилейкотриенового препарата (АЛТП). Продемонстрирована возможность снижения дозы и даже полного отказа от применения СГКС внутрь у пациентов со стероидзависимой ТБА при соблюдении рекомендованного алгоритма под контролем содержания кортизола (табл. 2).

Обсуждение полученных результатов

Достижение контроля над течением БА является одной из приоритетных задач терапии заболевания. Более того, современные согласительные документы по ведению пациентов с ТБА провозглашают возможности достижения ремиссии, которая может сочетать в себе клинические и патофизиологические аспекты [1, 8]. Согласно полученным нами результатам, при отборе пациентов с ТБА для проведения ГИБТ из направленных 30 пациентов у 12 не были исчерпаны иные возможности 5-й ступени терапии. В результате проведения соответствующих корригирующих мероприятий астма достигла контроля, что еще раз подчеркивает различие понятий трудноконтролируемая и тяжелая БА [8–11]. Согласно нашим данным, у всех 18 пациентов была диагностирована ТБА с признаками Т2-воспаления в виде увеличения содержания эозинофилов в 1 мкл крови и повышения уровня общего IgE. Выбор препаратов ГИБТ осуществлялся согласно дереву решений [8].

Согласно полученным результатам, через 12 месяцев терапии был достигнут контроль над течением заболевания, что подтверждается полным отсутствием обострений болезни с исчезновением необходимости применения СГКС парентерально. Иными словами, использованный нами дифференцированный подход к назначению ГИБТ при ТБА позволил достичь клинической ремиссии заболевания у всех пациентов якутской популяции через 12 месяцев терапии.

Наши результаты согласуются с данными проведенных ранее исследований, показывающих возможность достижения клинической ремиссии ТБА в реальной клинической практике [12, 13]. Кроме того, нам удалось получить и иные признаки ремиссии ТБА в виде достижения целевых показателей ФВД, связанных с состоянием проходимости дыхательных путей.

Наиболее устойчивыми маркерами отсутствия полной ремиссии ТБА оказались лабораторные показатели, связанные с Т2-воспалением [14]. Согласно нашим данным, зарегистрирована положительная динамика в содержании эозинофилов крови. Однако их среднее значение не достигло содержания ниже 150 кл в 1 мкл. Нам не удалось получить статистически значимого снижения уровня IgE даже в группе пациентов, получавших анти-IgE препарат Омализумаб. Достижение патофизиологической ремиссии ТБА является более долгосрочной задачей при проведении ГИБТ [11].

Особенностью полученных нами результатов является более замедленная динамика содержания общего IgE, значительно отстающая от содержания эозинофилов. Очевидно, это связано с многообразием причин повышения IgE как маркера аллергии в целом [9]. Полученный нами результат является особенностью якутской популяции пациентов с ТБА. Соответственно достижение полной ремиссии в течении ТБА у наших пациентов требует более длительного использования ГИБТ и мониторинга маркеров, связанных с Т2-воспалением.

Одновременно с достижением клинической ремиссии ТБА в нашем исследовании установлено снижение объема базисной терапии для пациентов с ТБА в виде сокращения доз ИГКС эквивалентной будесониду. Согласно дереву решений в терапии ТБА рекомендовано снижение объема комбинированной терапии ДДБА/ИГКС вплоть до перехода при возможности на монотерапию ИГКС или использования MART-терапии. Для наших пациентов еще предстоят шаги

по отказу в использовании ДДАХ и АЛТП в процессе проведения дальнейшей терапии ГИБП.

Значимым результатом исследования, на наш взгляд, является установленная возможность снижения дозы и даже полного отказа от применения СГКС внутрь у пациентов со стероидзависимой ТБА при соблюдении рекомендованного алгоритма под контролем содержания кортизола в течение 12 месяцев проведения ГИБТ.

Заключение

В рамках клинической практики клиники СВФУ использование ГИБП у пациентов с ТБА показало возможность достижения клинической ремиссии заболевания через 12 месяцев терапии. Все 18 пациентов достигли контроля над течением заболевания и продемонстрировали отсутствие обострений болезни с использованием СГКС парентерально. У всех пациентов получено улучшение показателей ФВД, не отличающееся от должных значений. Уменьшен объем базисной противовоспалительной терапии БА в виде достоверного снижения дозы ИГКС, уменьшения потребности в применении ДДАХ и АЛТП.

Из маркеров Т2-воспаления наиболее значимые изменения получены в снижении количества эозинофилов крови, не достигшем рекомендованных значений. Уровень IgE статистически значимо не изменился. Соответственно, для достижения полной ремиссии в течении ТБА необходима более длительная ГИБТ. Продemonстрирована возможность снижения дозы и даже полного отказа от применения СГКС внутрь у пациентов со стероидзависимой ТБА при соблюдении рекомендованного алгоритма под контролем содержания кортизола.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ДАВ, НВА, ААН, СЮА

Экспериментальные работы – ЕМГ, ДАГ, ЕНТ, АРК

Сбор и обработка материала – ДАВ, НВА, ААН

Статистическая обработка – ДАВ, НВА, СЮА

Написание текста – ДАВ, НВА, ААН, СЮА

Редактирование – НВА, ААН

Литература / References

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненасева Н.М., Фассахов Р.С., Хайтов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):393–447. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevsky AS, Vasilyeva OS, Geppe NA, Ignatova GL, Knyazheskaya NP, Malakhov AB, Meshcheryakova NN, Nenasheva NM, Fassakhov RS, Khaitov RM, Plyina NI, Kurbacheva OM, Astafieva NG, Demko IV, Fomina DS, Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Vishneva EA, Novik GA. Bronchial asthma: Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):393–447 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447
2. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2022;32(5):651–60. [Bystritskaya EV, Bilichenko TN. The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2022;32(5):651–60 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660
3. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н., Мишарин В.М. Анализ показателей заболеваемости, инвалидности и смертности населения России по причине болезней органов дыхания и COVID-19 в период 2016–2021 гг. *Пульмонология*. 2024;34(6):801–9. [Bystritskaya EV, Bilichenko TN, Misharin V. Russian population due to respiratory diseases and COVID-19 in the period 2016–2021. *Pulmonologiya*. 2024;34(6):801–9 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-801-809
4. Назарова А.А., Тимофеев Л.Ф. Оценка связи заболеваемости населения Республики Саха (Якутия) с состоянием окружающей среды. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. 2020;1(18):69–74. [Nazarova AA, Timofeev LF. Assessment of the relationship between morbidity among the population of the Republic of Sakha (Yakutia) and the state of the environment. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2020;1(18):69–74 (In Russ.)]. doi: 10.25587/SVFU.2020.18.61533
5. Соловьева Н.А., Николаева Л.Е., Огородова Л.М. Полиморфизм генов интерлейкинов при бронхиальной астме в якутской популяции. *Педиатрическая фармакология: научно-практический журнал Союза педиатров России*. 2009;6(6):108–12. [Solovyova NA, Nikolaeva LE, Ogorodova LM. Polymorphism of Interleukin Genes in Bronchial Asthma in the Yakut Population. *Pediatric Pharmacology*. 2009;6(6):108–12 (In Russ.)].
6. Шуматов В.Б., Просекова Е.В., Долгополов М.С., Турянская А.И., Ковальчук В.К., Сабыныч В.А. Сравнительная характеристика генотипов интерлейкинов и риски реализации фенотипов бронхиальной астмы у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;1:5–10. [Shumatov VB, Prosekova EV, Dolgoplov MS, Turyanskaya AI, Kovalchuk VK, Sabynych VA. Comparative characterization of interleukin genotypes and risks of bronchial asthma phenotypes in children. *Pacific Medical Journal*. 2024;1:5–10 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2024-1-5-10
7. Авдеев С.Н., Вознесенский Н.А., Болдина М.В., Ванькова Е.И., Зайкова-Хелимская И.В., Игнатова Г.Л., Костина Н.Э., Кострова И.В., Кочегарова Е.Ю., Кулбаисов А.М., Лещенко И.В., Скальский С.В., Тиханов Д.А. Избыточное использование β_2 -агонистов короткого действия у больных бронхиальной астмой в России: угроза сохраняется. *Пульмонология*. 2022;32(5):661–9. [Avdeev SN, Voznesensky NA, Boldina MV, Van'kova EI, Zaykova-Khelimskaya IV, Ignatova GL, Kostina NE, Kostrova IV, Kochegarova EYu, Kulbaisov AM, Leshchenko IV, Skal'skiy SV, Tikhonov DA. Overuse of short-acting β_2 -agonists in the Russian population with asthma: the persisting threat. *Pulmonologiya*. 2022; 32(5): 661–9 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-661-669
8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Updated May 2024. URL: www.ginasthma.org (Accessed November 5, 2024).
9. Елисеева Т.И., Туш Е.В., Красильникова С.В., Кузнецова С.В., Ларин Р.А., Кубышева Н.И., Халецкая О.В., Потемина Т.Е., Рязанцев С.В., Игнатов С.К. Метаболизм экстрацеллюлярного матрикса при бронхиальной астме (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2018;10(4):220–7. [Eliseeva TI, Tush EV,

- Krasilnikova SV, Kuznetsova SV, Larin RA, Kubysheva NI, Khaletskaya OV, Potemina TE, Ryazantsev SV, Ignatov SK. Metabolism of the Extracellular Matrix in Bronchial Asthma (Review). *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2018;10(4):220–7 (In Russ.]. doi: 10.17691/stm2018.10.4.25
10. Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И. Трудная для лечения астма: наиболее значимые факторы, препятствующие достижению контроля. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024;91:23–33. [Kraposhina AY, Sobko EA, Demko IV, Katser AB, Kazmerchuk OV, Abramov YI. Difficult-to-treat asthma: the most significant factors impeding control. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2024;91:23–33 (In Russ.]. doi: 10.36604/1998-5029-2024-91-23-33
 11. Крапошина А.Ю., Демко И.В., Собко Е.А., Казмерчук О.В., Кацер А.Б., Абрамов Ю.И., Кравченко Н.Ю., Белевский А.С. Возможности таргетной терапии тяжелой бронхиальной астмы. М., 2024; 64. [Kraposhina AY, Demko IV, Sobko EA, Katser AB, Kazmerchuk OV, Abramov YI, Kravchenko NY, Belevskij AS. Possibilities of targeted therapy for severe asthma. Moscow; 2024;64 (In Russ.].
 12. Фомина Д.С., Игнатова Г.Л., Кабанова Т.Г., Камелева А.А., Козырева Л.С., Косякова Н.И., Куделя Л.М., Кузубова Н.А., Лещенко И.В., Шульженко Л.В. Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: результаты проспективного исследования best в условиях реальной клинической практики в россии. *Пульмонология*. 2024;34(3):441–53. [Fomina DS, Ignatova GL, Kabanova TG, Kameleva AA, Kozyreva LS, Kosyakova NI, Kudelya LM, Kuzubova NA, Leshchenko IV, Shulzhenko LV. Efficacy of benralizumab in severe eosinophilic asthma: results of a real clinical practice prospective study BEST in Russia. *Pulmonologiya*. 2024;34(3):441–53 (In Russ.]. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-374-385
 13. Казмерчук О.В., Собко Е.А., Демко И.В. Достижение контроля над тяжелой бронхиальной астмой при назначении таргетной терапии. *Пульмонология*. 2024;34(4):586–91. [Kazmerchuk OV, Sobko EA, Demko IV. Achieving control of severe asthma with targeted therapy. *Pulmonologiya*. 2024;34(4):586–91 (In Russ.]. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-4-586-591
 14. Айсанов З.Р., Курбачева О.М., Емельянов А.В., Игнатова Г.Л., Тейхман Л., Макарова Я.Ю., Федосенко С.В., Альфонсо Р., Эльфишави Т. Бремя заболевания и особенности ведения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в россии: результаты международного наблюдательного исследования. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):212–7. [Aisanov ZR, Kurbacheva OM, Emelyanov AV, Ignatova GL, Teichman L, Makarova YU, Fedosenko SV, Alfonso R, Elfishawy T. Burden and management of severe asthma in Russia: results from international observational study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(3):212–7 (In Russ.]. doi: 10.26442/00403660.2024.03.202625