

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Сергеева Г.Р.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: sergeevagr@mail.ru

Цель работы: оценка эффективности таргетной терапии у больных тяжелой бронхиальной астмой при сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. В проспективное 12-месячное одноцентровое исследование были включены взрослые пациенты с изолированной тяжелой астмой (n=52, мужчин 35%) и имевшие сочетание тяжелой бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких (n=18, мужчин 72%). Дополнительно к стандартному лечению у всех больных применялась таргетная биологическая терапия (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб). Проводились стандартное клиническое обследование, оценка функции легких (спирография), количества эозинофилов периферической крови (автоматический гемоанализатор) и уровня оксида азота выдыхаемого воздуха (хемилюминисцентный газоанализатор). Для определения контроля астмы и оценки качества жизни применялись специализированные опросники Asthma Control Questionnaire и St. George's Respiratory Questionnaire. Для оценки эффекта лечения использовали клинически значимую разницу по уменьшению числа обострений астмы (на $\geq 50\%$), улучшению контроля (на $\geq 0,5$ балла), качества жизни (на ≥ 4 общего балла), повышению объема форсированного выдоха за 1 секунду (на ≥ 200 мл), уменьшению дозы пероральных кортикостероидов (на $\geq 50\%$). Доля больных с полученной клинически значимой разницей по снижению числа обострений через 1 год лечения с использованием биологической терапии была выше среди пациентов с изолированной тяжелой бронхиальной астмой по сравнению с пациентами, имевшими сопутствующую хроническую обструктивную болезнь легких. Группы не различались по ряду важных исходов (улучшению контроля, качества жизни, функции легких, снижению дозы системных кортикостероидов) и по частоте нежелательных явлений. При использовании биологических препаратов при сочетании тяжелой бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких частота обострений снижается в меньшей степени, чем при изолированной тяжелой астме. Другие клинически значимые исходы в обеих группах не отличались друг от друга.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, биологическая терапия, реальная практика.

EFFECTIVENESS OF BIOLOGICS IN PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA AND CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Sergeeva G.R.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, e-mail: sergeevagr@mail.ru

To assess effectiveness of biological therapy in patients with severe asthma and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. 1-year prospective single center study included adult outpatients with isolated severe asthma (n=52, males 35%) and those with concomitant chronic obstructive pulmonary disease (n=18, males 72%). Patients were treated by conventional therapy and additionally received biologics (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab). Standard clinical examination and spirometry were carried out. Peripheral blood eosinophil counts were measured by automatic analyzer. Fractional exhaled nitric oxide was measured by a chemiluminescent analyzer. Asthma control and quality of life were assessed by using asthma control questionnaire and St. George's Respiratory Questionnaire. The clinically important difference thresholds were considered: asthma exacerbations reduction by 50%, ACQ-5 score change of 0.5 units, SGRQ score change of 4 units, forced expiratory volume in 1 sec change in 0.20 litres, daily systemic corticosteroid reduction by 50%. Rate of subjects with reached clinically important difference in reduction of severe asthma exacerbations after 12 months of biological treatment was higher in patients with isolated disease than in those with chronic obstructive pulmonary disease. Other important clinical outcomes such as asthma control, quality of life, lung function improvement, daily systemic corticosteroid reduction and frequency of adverse events did not differ between two groups. In patients with severe asthma and concomitant chronic obstructive pulmonary disease biological therapy reduced exacerbations rate less than in severe asthma only. In other clinical outcomes there were no differences between two groups.

Keywords: severe asthma, chronic obstructive pulmonary disease, biologics, real clinical practice.

Введение

Наличие сопутствующей патологии затрудняет дифференциальную диагностику тяжелой бронхиальной астмы (ТБА), часто изменяет ее типичную клиническую картину, делает более сложным достижение контроля и вносит существенный вклад в развитие обострений. Для взрослых пациентов одним из таких заболеваний является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [1]. Частота сопутствующей ХОБЛ при астме составляет от 15 до 32%. Наличие такого сочетания, по сравнению с изолированной БА, сопровождается более выраженными симптомами и частым возникновением обострений, более высоким риском летального исхода и скоростью снижения показателей функции дыхания; такие пациенты имеют низкое качество жизни (КЖ) и более высокую потребность в ресурсах здравоохранения [2–4]. Перекрест ХОБЛ и астмы не является новой концепцией; в 1961 г. D. Orie была предложена «Голландская гипотеза», в которой признается одновременное наличие биологических, физиологических и клинических характеристик астмы и ХОБЛ у некоторых пациентов. Согласно отечественным и международным рекомендациям последних лет, посвященным БА, предлагается выделять больных с сочетанием БА и ХОБЛ [3, 5]. Большинство черт, включая симптомы и выявляемое ограничение воздушного потока, не позволяют четко дифференцировать эти два заболевания, что, тем не менее, является очень важной задачей, поскольку подходы к лечению могут отличаться. Для терапии пациентов с неконтролируемой высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) ТБА в настоящее время предлагается использовать 6 препаратов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). Три препарата из этой группы (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб) показаны при тяжелой астме с эозинофильным фенотипом. Однако и при ХОБЛ у ряда пациентов выявляется эозинофильное воспаление дыхательных путей, которое ассоциировано с высоким риском обострений [6]. Данных об эффективности препаратов ГИБТ у больных ТБА при наличии сопутствующей ХОБЛ относительно немного.

Цель исследования. Оценить эффективность лечения пациентов с ТБА препаратами биологической терапии при наличии сопутствующей ХОБЛ

Материал и методы исследования. Одноцентровое проспективное 12-месячное исследование было проведено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие и использование полученных медицинских данных, которое было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Были обследованы взрослые пациенты с изолированной ТБА (n=52, мужчин 35%, средний возраст 51 год) и имевшие сочетание тяжелой астмы с ХОБЛ (n=18, мужчин 72%, средний

возраст 57 лет). В течение 12 месяцев дополнительно к стандартному лечению все больные ТБА получали один из препаратов ГИБТ против основных цитокинов Т2-воспаления (табл. 1).

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов с ТБА, получавших в течение 12 месяцев биологическую терапию

Признак	Изолированная ТБА (n=52)	ТБА с сопутствующей ХОБЛ (n=18)	p
Пол, мужчины, %	35	72	0,007
Возраст, годы	51±2,0	57±2,4	0,380
ИМТ, кг/м ²	27,6±1,05	26,9±1,19	0,759
Длительность астмы, годы	22±1,9	18±2,8	0,576
Возраст дебюта БА, годы	30±2,6	40±4,6	0,054
Возраст, когда астма стала тяжелой, годы	42±2,5	52±3,1	0,136
Высшее образование, %	58	33	0,067
Атопия, %	67	44	0,085
Аспириновая астма, %	21	17	0,715
Гормонозависимая астма, %	31	33	0,875
Курение активное когда-либо, %	35	100	<0,001
ИКЧ, пачко-лет	15±3,8	38±4,8	<0,001
Курение пассивное, %	23	76	<0,001
Наличие вредных условий труда, %	12	53	0,007
Стойкая утрата трудоспособности, %	40	50	0,460
ОФВ ₁ , % должного	60±2,9	43±3,2	<0,001
ГИБТ, использованные препараты, n (%)			
– омализумаб	10 (19)	1 (5)	0,173
– меполизумаб	14 (27)	5 (28)	0,935
– бенрализумаб	14 (27)	3 (17)	0,395
– дупилумаб	14 (27)	9 (50)	0,074

В таблицах 1, 2 и 3 количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, качественные показатели – в виде частот. Т-тест использовали для определения статистических различий средних при сравнениях в двух группах. Для сравнения категориальных переменных применяли критерий χ^2 Пирсона.

При оценке аллергологического статуса пациентов наличие сенсibilизации подтверждалось наличием положительного теста уколом (размер волдыря ≥ 3 мм) либо при обнаружении повышенного специфического иммуноглобулина Е (IgE) ($>0,35$ КЕ/л) по меньшей мере на один из ингаляционных аллергенов. При помощи метода иммунофлюоресценции в сыворотке крови определяли уровень общего IgE. Функцию легких исследовали методом спирометрии (спирограф 2120 Vitalograph, Великобритания). Количество эозинофилов (ЭОЗ) в периферической крови определяли на автоматическом гемоанализаторе. Уровень оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) измеряли на

хемилюминисцентном газоанализаторе Logan 4100, Великобритания. Контроль астмы ACQ-5 [7] и качество жизни SGRQ [8] пациентов оценивали при помощи русскоязычных версий соответствующих вопросников. Клинически значимой разницей, согласно рекомендациям ЕААСI, считали уменьшение обострений ТБА на $\geq 50\%$, улучшение ACQ-5 на $\geq 0,5$ балла, снижение общего балла SGRQ на ≥ 4 балла, повышение ОФВ₁ на ≥ 200 мл, снижение суточной дозы системных кортикостероидов на $\geq 50\%$ [9]. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием стандартных параметрических и непараметрических методов. Нулевая гипотеза (ошибка первого рода) отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе больных с ТБА и ХОБЛ по сравнению с изолированной ТБА (табл. 1) выявлены преобладание мужчин, большая частота активного и пассивного курения, наличие профессиональных вредностей, более плохой контроль астмы, а также более низкие спирометрические показатели. Уровни маркеров Т2-воспаления, доли пациентов с повышенными маркерами (табл. 2), частота атопии и гормонозависимой астмы не различались. У пациентов с ТБА и сопутствующей ХОБЛ отмечалось повышение одного или более маркеров Т2-воспаления, кроме FeNO. Вероятно, это можно объяснить большей частотой активного курения, которое, как известно, понижает уровень FeNO. Самыми частыми повышенными маркерами при сочетании ТБА и ХОБЛ были ЭОЗ крови ≥ 150 кл/мкл и наличие сенсibilизации к ингаляционным аллергенам. Соответственно, значительная часть пациентов с ТБА и сопутствующей ХОБЛ имели формальные показания к назначению ГИБТ. Вместе с тем, вопрос об их использовании решался в первую очередь на основании клинической характеристики обследованных.

Таблица 2

Исходные значения маркеров воспаления дыхательных путей у пациентов с ТБА

Признак	Изолированная ТБА (n=52)	ТБА с сопутствующей ХОБЛ (n=18)	p
IgE общий, МЕ/мл	552±211	409±132	0,327
IgE общий ≥ 100 МЕ/мл, %	67	73	0,660
ЭОЗ крови, кл/мкл	513±68	368±58	0,278
ЭОЗ крови ≥ 150 кл/мкл, %	87	83	0,693
FeNO, ppb	23±4,1	23±6,5	0,354
FeNO ≥ 20 ppb, %	24	27	0,812

Через один год лечения препаратами ГИБТ доля больных с достигнутой КЗР по уменьшению частоты обострений была значимо выше среди пациентов с изолированной ТБА (69%), чем при одновременном наличии тяжелой астмы и ХОБЛ (39%, $p=0,024$) (табл. 3).

Вместе с тем, эти две группы не различались по ряду важных исходов (улучшение контроля астмы и качества жизни, снижение дозы СГКС, улучшение функции легких), а также по частоте НЯ. Соответственно, выявление сопутствующей ХОБЛ у больных ТБА при наличии критериев Т2-воспаления не является поводом отказываться от проведения ГИБТ.

Таблица 3

Клинико-функциональные показатели исходно и через 1 год лечения ГИБТ у больных изолированной ТБА и ТБА в сочетании с ХОБЛ

Признак	Изолированная ТБА (n=52)	ТБА с сопутствующей ХОБЛ (n=18)	p
Обострения			
Обострения астмы в течение предшествующего года до назначения ГИБТ, n	2,3±0,24	2,3±0,42	0,995
Обострения астмы в течение года на фоне ГИБТ, n	1,1±0,21	1,3±0,21	0,216
Достигнутая КЗР по обострениям (снижение количества обострений на ≥50 %), %	69	39	0,024
Контроль астмы			
Контроль астмы, средний балл ACQ-5 исходно	2,7±0,13	3,4±0,29	0,048
Контроль астмы, средний балл ACQ-5 через 1 год	1,7±0,16	2,1±0,28	0,128
Достигнутая КЗР по улучшению контроля астмы (уменьшение среднего балла ACQ-5 на ≥0,5 балла), %	65	72	0,587
Качество жизни			
Качество жизни, общий балл SGRQ исходно	53±2,5	53±4,6	0,981
Качество жизни, общий балл SGRQ через 1 год	40±2,8	42±4,5	0,644
Достигнутая КЗР по улучшению качества жизни (уменьшение общего балла SGRQ на ≥4 балла), %	84	63	0,061
Снижение суточной дозы СГКС			

СГКС, суточная доза исходно, мг преднизолона	11±2,7	15±4,2	0,353
СГКС, суточная доза через 1 год, мг преднизолона	6±2,2	6±4,0	0,841
Достигнутая КЗР по снижению дозы СГКС (снижение дозы на $\geq 50\%$), %	64	83	0,547
Функция легких			
ОФВ ₁ предбронходилатационный, исходно, л	1,77±0,11	1,39±0,10	0,041
ОФВ ₁ предбронходилатационный, через 1 год, л	1,99±0,11	1,58±0,16	0,009
Достигнутая КЗР по улучшению функции легких (прирост ОФВ ₁ ≥ 200 мл), %	50	33	0,282
Нежелательные явления (НЯ)			
Частота НЯ, связанных с проводимой терапией, исходно, %	36	44	0,547
Частота НЯ, связанных с проводимой терапией, через 1 год, %	30	39	0,482

Лечение препаратами ГИБТ больных с сочетанием ТБА и ХОБЛ представляет особый интерес, поскольку такие пациенты в подавляющем большинстве случаев не включались в базовые клинические исследования (КИ). При стабильном течении ХОБЛ до 30% пациентов демонстрировали ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл в разные периоды, что позволяет предполагать значимость эозинофильного воспаления в их заболевании, хотя имеются и публикации, опровергающие роль повышенных ЭОЗ и FeNO в развитии обострений ХОБЛ [10, 11]. До настоящего времени многочисленные попытки лечения больных изолированной ХОБЛ препаратами биологической терапии, как правило, были неуспешными. В 2023–2024 гг. у пациентов с эозинофильной (ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл) ХОБЛ получены положительные результаты КИ 3-й фазы BOREAS и NOTUS по применению дупилумаба, в которых были продемонстрированы снижение числа обострений, улучшение функции легких, качества жизни и уменьшение выраженности симптомов [12, 13].

В отношении эффективности лечения пациентов с ТБА при наличии сопутствующей ХОБЛ интересны данные австралийского регистра: из получавших омализумаб в течение 6 месяцев в условиях реальной клинической практики 177 больных тяжелой астмой у 17 пациентов была диагностирована ХОБЛ [14]. Омализумаб значительно улучшал КЖ и

контроль астмы как у больных астмой, так и при сочетании астмы и ХОБЛ, но показатели функции легких при наличии ХОБЛ не повышались. В другой работе в течение 6 месяцев проводилось ретроспективное исследование пациентов с изолированной эозинофильной ТБА и в сочетании с ХОБЛ (по 42 пациента в каждой группе), которые получали меполизумаб или бенрализумаб [15]. Не выявлено различий по улучшению функции легких: так, ОФВ₁ повысился на 11% при одновременном наличии двух болезней и на 15% – у больных только тяжелой астмой ($p=0,637$). Снижение суточной дозы СГКС составило 3 мг при сочетании ТБА и ХОБЛ, 5 мг – при астме ($p=0,070$). Соответственно, биологическая терапия против ИЛ-5 и его рецептора продемонстрировала клиническую эффективность и при изолированной ТБА, и при одновременном наличии ХОБЛ. К ограничениям данных исследований можно отнести их короткий срок (6 месяцев), отсутствие строгого подтверждения диагноза ХОБЛ согласно данным КТ или диффузионной способности легких, и не было получено данных о воздействии на обострения заболевания – один из самых важных критериев эффективности ГИБТ [14, 15].

Заключение

В настоящей работе рассматривались пациенты с сочетанием тяжелой астмы и ХОБЛ, имеющие критерии Т2-воспаления дыхательных путей. Было получено, что доля достигших КЗР по многим из основных исходов (за исключением влияния на частоту обострений ТБА) в течение года лечения препаратами ГИБТ не отличалась от больных ТБА без ХОБЛ. Представляется практически важным, что наличие сопутствующей ХОБЛ у пациентов с тяжелой астмой не является основанием для отказа от лечения при помощи ГИБТ.

При использовании ГИБТ при ТБА и сопутствующей ХОБЛ частота обострений снижается в меньшей степени, чем при изолированной ТБА. Другие клинически значимые исходы в обеих группах не отличались друг от друга.

Список литературы

1. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A., Aït-Khaled N., Baena-Cagnani C.E., Bleecker E.R., Brightling C.E., Burney P., Bush A., Busse W.W., Casale T.B., Chan-Yeung M., Chen R., Chowdhury B., Chung K.F., Dahl R., Drazen J.M., Fabbri L.M., Holgate S.T., Kauffmann F., Haahtela T., Khaltaev N., Kiley J.P., Masjedi M.R., Mohammad Y., O'Byrne P., Partridge M.R., Rabe K.F., Togias A., van Weel C., Wenzel S., Zhong N., Zuberbier T. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma // J. Allergy Clin Immunol. 2010. Vol. 126. Is. 5. P. 926-938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.

2. Barrecheguren M., Pinto L., Mostafavi-Pour-Manshadi S.M., Tan W.C., Li P.Z., Aaron S.D., Benedetti A., Chapman K.R., Walker B., Fitzgerald J.M., Hernandez P., Maltais F., Marciniuk D.D., O'Donnell D.E., Sin D.D., Bourbeau J. Identification and definition of asthma-COPD overlap: The CanCOLD study // *Respirology*. 2020. Vol. 25. Is. 8. P. 836-849. DOI: 10.1111/resp.13780.
3. Global Initiative for asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, updated 2024. [Электронный ресурс]. URL: <http://ginasthma.org/> (дата обращения: 20.07.2024).
4. Sin D.D., Miravittles M., Mannino D.M., Soriano J.B., Price D., Celli B. et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion // *Eur Respir J*. 2016. Vol. 48 (3). P. 664-673. DOI: 10.1183/13993003.00436-2016.
5. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» / Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. 2021. 114 с.
6. Yun J.H., Lamb A., Chase R., Singh D., Parker M.M., Saferali A., Vestbo J., Tal-Singer R., Castaldi P.J., Silverman E.K., Hersh C.P.; COPDGene and ECLIPSE Investigators. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141. Is. 6. P. 2037-2047.e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.010.
7. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H., Ferrie P.J., King D.R. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control // *Eur Respir J*. 1999. Vol. 14. Is. 4. P. 902-907. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x.
8. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St George's Respiratory Questionnaire // *Respir Med*. 1991. Vol. 85. Suppl B. P. 25-37. DOI: 10.1016/s0954-6111(06)80166-6.
9. Agache I., Akdis C.A., Akdis M., Canonica G.W., Casale T., Chivato T., Corren J., Chu D.K., Del Giacco S., Eiwegger T., Flood B., Firinu D., Gern J.E., Hamelmann E., Hanania N., Hernández-Martín I., Knibb R., Mäkelä M., Nair P., O'Mahony .L., Papadopoulos N.G., Papi A., Park H.S., Pérez de Llano L., Pfaar O., Quirce S., Sastre J., Shamji M., Schwarze J., Palomares O., Jutel M. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma // *Allergy*. 2021. Vol. 76. Is. 1. P. 14-44. DOI: 10.1111/all.14425.
10. Adir Y., Hakrushi O., Shteinberg M., Schneer S., Agusti A. Circulating eosinophil levels do not predict severe exacerbations in COPD: a retrospective study // *ERJ Open Res*. 2018. Vol. 4. Is. 3. P. 00022-2018. DOI: 10.1183/23120541.00022-2018.
11. Fieldes M., Bourguignon C., Assou S., Nasri A., Fort A., Vachier I., De Vos J., Ahmed E., Bourdin A. Targeted therapy in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease // *ERJ Open Res*. 2021. Vol. 7. Is. 2. P. 00437-2020. DOI: 10.1183/23120541.00437-2020.

12. Bhatt S.P., Rabe K.F., Hanania N.A., Vogelmeier C.F., Cole J., Bafadhel M., Christenson S.A., Papi A., Singh D., Laws E., Mannent L.P., Patel N., Staudinger H.W., Yancopoulos G.D., Mortensen E.R., Akinlade B., Maloney J., Lu X., Bauer D., Bansal A. BOREAS Investigators. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts // *The New England journal of medicine*. 2023. Vol. 389. Is. 3. P. 205–214. DOI: 10.1056/NEJMoa2303951.
13. Bhatt S.P., Rabe K.F., Hanania N.A., Vogelmeier C.F., Bafadhel M., Christenson S.A., Papi A., Singh D., Laws E., Patel N., Yancopoulos G.D., Akinlade B., Maloney J., Lu X., Bauer D., Bansal A., Abdulai R. M., Robinson L.B., & NOTUS Study Investigators. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation // *The New England journal of medicine*. 2024. Vol. 390. Is. 24. P. 2274–2283. DOI: 10.1056/NEJMoa2401304.
14. Maltby S., Gibson P.G., Powell H., McDonald V.M. Omalizumab Treatment Response in a Population With Severe Allergic Asthma and Overlapping COPD // *Chest*. 2017. Vol. 151. Is.1. P. 78-89. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.035.
15. Drick N., Fuge J., Seeliger B., Speth M., Vogel-Claussen J., Welte T., Suhling H. Treatment with interleukin (IL)-5/IL-5 receptor antibodies in patients with severe eosinophilic asthma and COPD // *ERJ Open Res*. 2022 Vol. 8. Is. 4. P. 00207-2022. DOI: 10.1183/23120541.00207-2022.