



Оригинальная статья

# Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов при тяжелой бронхиальной астме в Республике Саха (Якутия)

А.В. Данилов, А.Н. Аргунова✉, Ю.А. Соловьева

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия

✉agrafena888@mail.ru

## Аннотация

В Республике Саха (Якутия) в период с 2001 по 2020 г. регистрируется рост заболеваемости бронхиальной астмой с 4,1 до 12,5 на 100 тыс. населения. Учитывая то, что в настоящее время одним из наиболее эффективных современных методов лечения тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) является терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), а также отсутствие исследований по данной проблеме в якутской популяции, наша работа представляется актуальной. Цель настоящего исследования – оценка эффективности лечения ГИБП пациентов с ТБА в якутской популяции. В исследование вошли 17 пациентов, страдающих ТБА. Оценивали эффективность следующих ГИБП: у 5 пациентов – анти-интерлейкин (ИЛ)-4, ИЛ-13-препарата, у 6 – анти-ИЛ-5-препарата, у 6 – анти-иммуноглобулин Е-препарата. Эффективность лечения оценивалась по тесту оценки контроля симптомов АСQ-5, количеству обострений за предшествующие 12 мес терапии ГИБП, уровню иммуноглобулина Е, абсолютного количества эозинофилов, показателей функции внешнего дыхания, потребности пациентов в дополнительной терапии бронхиальной астмы. Перед инициацией у 8 (47,10%) пациентов были выявлены обострения с обращением за медицинской помощью, 2 пациента госпитализированы в пульмонологическое отделение, через 6 и 12 мес обострений и госпитализаций в специализированные стационары не было зарегистрировано. При применении ГИБП в течение 12 мес снижалась потребность в ингаляционных глюкокортикостероидах. ТБА оказывает существенное воздействие на качество жизни пациентов и является финансово затратной как для пациентов, так и для здравоохранения.

**Ключевые слова:** генно-инженерные биологические препараты, тяжелая бронхиальная астма, Т2-воспаление, Т2-астма, генно-инженерная биологическая терапия, интерлейкины, иммуноглобулин Е.

**Для цитирования:** Данилов А.В., Аргунова А.Н., Соловьева Ю.А. Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов при тяжелой бронхиальной астме в Республике Саха (Якутия). *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (1): 44–47. DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00359

Original article

## Experience in the use of genetically engineered biological drugs for severe bronchial asthma in the Republic of Sakha (Yakutia)

Aleksey V. Danilov, Agrafena N. Argunova✉, Yulia A. Solovyeva

Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

✉agrafena888@mail.ru

## Abstract

In the Republic of Sakha (Yakutia), from 2001 to 2020, the incidence of asthma is increasing from 4.1 per 1000 population to 12.5 per 1000 population. Considering that currently one of the most effective modern methods of treating severe asthma is genetic engineering biological therapy, research on biologically active medications, as well as the lack of research on this problem in the Yakut population, our work seems relevant. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of treatment with genetic engineering biological drugs (GEBD) in patients with severe asthma in the Yakut population. The study included 17 patients suffering from severe asthma. In 5 patients with severe asthma, the effectiveness of the following GEBD was assessed: anti IL-4, IL-13 drug, in 6 patients – anti IL-5 drug, in 6 patients – anti IgE drug. The effectiveness of treatment was assessed using the ACQ-5 symptom control test, the number of exacerbations over the previous 12 months of asthma therapy, IgE levels, the absolute number of eosinophils, indicators of external respiratory function, and the need of patients for additional asthma therapy. Before initiation, 8 (47.10%) patients had exacerbations and sought medical help; 2 patients were hospitalized in the pulmonology department; after 6 and 12 months, no exacerbations or hospitalizations in specialized hospitals were registered. When using a GEBD for 12 months, the need for inhaled corticosteroids decreased in micrograms/day. Thus, treatment of severe asthma in the Yakut population with GEBD makes it possible to achieve control over its symptoms, reduce the risk of severe exacerbations and the number of hospitalizations, and prevent side effects from high doses of standard therapy.

**Keywords:** genetic engineering biological drugs, severe asthma, T2 inflammation, T2 asthma, genetic engineering biological therapy, interleukin, immunoglobulin E.

**For citation:** Danilov A.V., Argunova A.N., Soloveva Yu.A. Experience in the use of genetically engineered biological drugs for severe bronchial asthma in the Republic of Sakha (Yakutia). *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (1): 44–47 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.5.1.00359

## Актуальность

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА), согласно стратификации тяжести, предложенной в Глобальной страте-

гии GINA (The Global Initiative for Asthma) [1], – бронхиальная астма (БА), которая поддается контролю только терапии 4–5-й ступени по GINA, подразумевающей при-

менение высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с длительно действующими бронходилататорами (ДДБА) или прием системных глюкокортикостероидов (ГКС) [2, 3]. В настоящее время ТБА представляет собой актуальную проблему в медицинской науке ввиду стойкой тенденции к увеличению числа пациентов, у которых не удается добиться контроля БА на фоне терапии ИГКС+ДДБА, а также пациентов, требующих неотложной медицинской помощи и госпитализации в связи с тяжелым течением заболевания. В Российской Федерации, по данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10% [3]. В Республике Саха (Якутия) с 2001 по 2020 г. (за 20 лет) произошел рост заболеваемости БА с 0,041 до 0,125 на 100 тыс. населения. Однако смертность от БА имеет тенденцию к снижению – с 2008 по 2019 г. (за 12 лет) с 2,4 до 0,3 на 100 тыс. населения – вследствие улучшения диагностики, контроля, бесплатного обеспечения больных базисными препаратами [4, 5]. Однако, несмотря на улучшение показателей смертности, лечение ТБА является экономически затратным как для пациента, так и для здравоохранения и существенно влияет на качество жизни пациентов.

В настоящее время одним из наиболее эффективных современных методов лечения ТБА является генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ). Принцип действия генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) лежит в блокировании интерлейкинов (ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-13) и иммуноглобулина E (IgE), которые участвуют в формировании каскада аллергических реакций, что приводит к заметному уменьшению клинических проявлений БА и улучшению качества жизни пациентов. ГИБТ показана для терапии ТБА с Т2-воспалением. Различают БА, обусловленную воспалением 2-го типа (Т2-астма) и не связанную с воспалением 2-го типа (не Т2-астма). Т2-астма – это эозинофильный и/или аллергический фенотип. Воспаление при Т2-астме обусловлено активностью цитокинов 2-го типа (Т2-цитокинов) – это ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, играющие основную роль в развитии Т2-астмы [6–8].

Исследования, посвященные эффективности лечения БА в якутской популяции, до настоящего времени не проводились. Данное заболевание представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, особенно в уникальных географических условиях и суровом климате Якутии. В связи с этим настоящее исследование представляется актуальным. Изучение этих аспектов может значительно расширить наши знания о БА и способствовать разработке более эффективных методов диагностики и лечения этого заболевания в якутской популяции.

**Цель** – оценить эффективность лечения ГИБП пациентов с ТБА в якутской популяции.

## Материалы и методы

В исследование вошли 17 пациентов, страдающих ТБА. Средний возраст исследуемых составил 49,5 года; жен-

щин 13 (76,5%), мужчин 4 (23,5%). У 5 пациентов оценивали эффективность анти-ИЛ-4, ИЛ-13-препарата, у 6 – анти-ИЛ-5-препарата, у 6 – анти-IgE-препарата.

Все пациенты прошли стандартные клинико-лабораторные обследования, проведена дифференциальная диагностика трудноконтролируемой БА и ТБА, исключены из исследования пациенты с не Т2-типом воспаления, осуществлен контроль концентрации IgE, эозинофилов в абсолютном количестве, показателей функции внешнего дыхания – ФВД (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub>, пиковая скорость выдоха, жизненная емкость легких, индекс Тиффно, мгновенная объемная скорость при выдохе 25%, 50%, 75% форсированной жизненной емкости легких), концентрации С-реактивного белка, мочевины, активности трансаминаз в сыворотке крови, проведены паразитологические исследования, исследованы сопутствующая атопия и коморбидная патология.

Эффективность лечения оценивалась по тесту оценки контроля симптомов АСQ-5 [2] (общий индекс по опроснику АСQ-5 может варьировать от 0 – полностью контролируемая астма – до 6 – абсолютно неконтролируемая астма), количеству обострений за предшествующие 12 мес терапии ГИБП, уровню IgE, абсолютного количества эозинофилов, показателей ФВД, потребности пациентов в дополнительной терапии БА (табл. 1). Средний суммарный балл по шкале АСQ-5 составил 3,5±1,25 балла, у всех пациентов из группы исследования было диагностировано неконтролируемое течение БА. Целевыми показателями эффективности терапии считались достижение ремиссии, уменьшение частоты обострений и клинических проявлений, обращений за медицинской помощью в специализированные стационары. Ремиссию ставили при отсутствии обострений и клинических проявлений в течение последовательных 6 мес.

## Результаты

У пациентов с ТБА диагностированы сопутствующие атопии: полипозный риносинусит у 5 (29,4%) пациентов, у 12 (70,6%) – аллергический ринит, у 3 – (17,6%) атопический дерматит, у 3 (17,6%) – поллиноз, а также коморбидные состояния: ожирение у 2 (11,8%) пациентов. Данные сопутствующие атопии приводили к ухудшению течения БА, негативно влияли на прогноз заболевания и качество жизни пациентов. Через 3 мес после начала терапии по результатам теста АСQ-5 отмечается улучшение показателей в среднем до 2,4±1,25 балла, через 6 мес – 1,2±0,75 балла, через 12 мес – 0,25±0,75 балла (см. табл. 1). Данный анализ говорит о достижении контроля БА. До начала терапии показатели общего IgE были в среднем 835 МЕ/мл, через 6 мес – 743 МЕ/мл, через 12 мес отмечается снижение показателей в среднем до 554,5 МЕ/мл. Абсолютное количество эозинофилов в периферической крови перед началом терапии в среднем было 803,5 клеток/мкл, через 6 мес – 566 клеток/мкл, через 12 мес – снижение показателей в среднем до 417 клеток/мкл. ФВД, в частности показатели ОФВ<sub>1</sub> пе-

**Таблица 1. Характеристика пациентов, получавших ГИБП на протяжении 12 мес (n=17)**  
*Table 1. Characteristics of patients receiving GEBA for 12 months (n=17)*

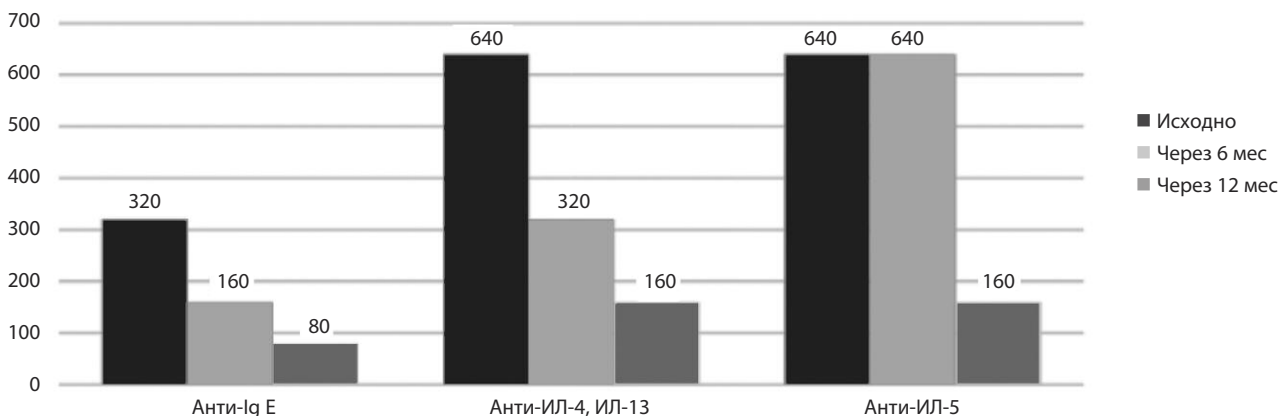
Признак	При инициации терапии (n=17)	Через 12 мес терапии ГИБП (n=17)
Обострения БА, потребовавшие госпитализации, за предшествующие 12 мес, n (%)	8 (47,1)	0
Оценка контроля симптомов по ACQ-5-тесту, М	3,5	0,25
Общий IgE, МЕ/мл, М	835	554,5
Абсолютное количество эозинофилов, клеток/мкл, М	803,5	417
ОФВ <sub>1</sub> <70% от должных величин, n (%)	17 (100)	3 (17,6)

**Таблица 2. Характеристика пациентов, получавших ГИБП на протяжении 12 мес (n=17), продолжение**  
*Table 2. Characteristics of patients receiving GEBA for 12 months (n=17), continued*

Признак	При инициации терапии	Через 12 мес терапии ГИБП
Терапия БА:		
• комбинированные препараты (ДДБА/ИГКС), n (%)	17 (100)	17 (100)
• доза ИГКС (по будесониду), мкг/сут, М	320	160
• применение антилейкотриеновых препаратов, n (%)	12 (70,6)	3 (17,6)
• системные ГКС более 2 раз в год, n (%)	10 (58,8%)	0

**Динамика дозы ИГКС (мкг) на фоне терапии ГИБП (n=17).**

*Dynamic changes in the inhaled corticosteroid dosage (µg) associated with GEBA therapy (n=17).*



ред началом терапии, ниже 70% была зарегистрирована у 17 (100%) пациентов, через 6 мес – у 7 (41%) пациентов, через 12 мес – у 3 (17,6%) пациентов. По данным нашего исследования, ГИБТ значительно улучшила лабораторные и инструментальные показатели пациентов. Перед инициацией у 8 (47,10%) пациентов были выявлены обострения БА с обращением за медицинской помощью, 2 пациента госпитализированы в пульмонологическое отделение с тяжелым обострением ТБА, через 6 и 12 мес обострений и госпитализаций в специализированные стационары не было зарегистрировано. На момент начала терапии ГИБП системные ГКС получали 10 (58,8%) пациентов (табл. 2), через 12 мес под строгим контролем постепенно снижали дозировки до полной отмены у 10 пациентов. Таким образом, высокая эффективность ГИБТ дала возможность отменить системные ГКС. За весь период наблюдения на фоне лечения ГИБП ни одному пациенту системные ГКС не были назначены de novo.

Потребность в короткодействующих бронходилататорах (КДБА) при удушьях – исходно у 17 (100%) пациен-

тов, через 6 мес – 5 пациентов, через 12 мес – 2 пациента использовали по потребности КДБА (см. табл. 2).

При применении ГИБП в течение 12 мес снижалась потребность в ИГКС: при анти-IgE-препарате перед началом терапии – в среднем 320 мкг/сут, через 6 мес – 160 мкг/сут, через 12 мес – 80 мкг/сут; на анти-ИЛ-4, ИЛ-13-препарате исходно в среднем 640 мкг/сут, через 6 мес – 320 мкг/сут, через 12 мес – 160 мкг/сут; на анти-ИЛ-5-препарате исходно в среднем 640 мкг/сут, через 6 мес – без изменений, через 12 мес – 160 мкг/сут (см. рисунок).

ГИБП приводят к уменьшению воспаления в нижних дыхательных путях, следовательно, к значимому сокращению обострений ТБА, госпитализаций в специализированные стационары, улучшению ФВД, уменьшению и отказу от системных ГКС, способствуют достижению контроля БА и улучшению качества жизни пациента.

**Заключение**

ТБА оказывает существенное воздействие на качество жизни пациентов и финансово затратна как для паци-

ентов, так и для здравоохранения. Применение биологических препаратов в терапии ТБА в якутской популяции позволяет контролировать ее симптомы, снизить риск тяжелых обострений и госпитализаций, а также предотвратить побочные эффекты от высоких доз стандартной терапии. У пациентов с тяжелой неконтролируемой атопической БА применение группы ингибиторов белковых препаратов (ГИБП), которые модифицируют течение болезни, позволяет уменьшить объем противо-

воспалительной терапии и употребления системных ГКС. По нашим данным, наблюдения за применением ГИБП показывают, что достигнутый контроль симптомов БА сохраняется, уменьшается потребность в использовании КДБА и доз базисных препаратов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2021. Available at: <http://ginasthma.org> (accessed 06.06.2021).
2. Зайцева С.В., Томилова А.Ю., Зайцева О.В. и др. Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии бронхиальной астмы у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(6):460-8. DOI: 10.15690/pf.v18i6.2325  
Zaitseva S.V., Tomilova A.Yu., Zaitseva O.V. et al. Experience in the use of genetically engineered biological drugs in the treatment of bronchial asthma in children. *Pediatric pharmacology*. 2021;18(6):460-8. DOI: 10.15690/pf.v18i6.2325 (in Russian).
3. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. М., 2021. Режим доступа: <http://www.spulmo.ru/>  
Russian Respiratory Society. Clinical recommendations. Bronchial asthma. Moscow, 2021. Available at: <http://www.spulmo.ru/> (in Russian).
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Саха (Якутия) в 2022 году». Режим доступа: <https://14.rosпотребнадзор.ru/content/1344/163281/>  
State report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Republic of Sakha (Yakutia) in 2022." Available at: <https://14.rosпотребнадзор.ru/content/1344/163281/> (in Russian).
5. Иванова О.Н., Петрова П.Г. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей в Республике Саха (Якутия). *Вестник СВФУ*. 2013;(1):96-9.  
Ivanova O.N., Petrova P.G. Epidemiology of bronchial asthma in children in the Republic of Sakha (Yakutia). *NEFU Bulletin*. 2013;(1):96-9 (in Russian).
6. Авдеев А.С., Волкова В.О., Демко Д.И. и др. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах российской федерации. от эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):119-23.  
Avdeev A.S., Volkova V.O., Demko D.I. et al. Organization of care for patients with severe bronchial asthma in various regions of the Russian Federation. from endotypes and phenotypes of bronchial asthma to personalized choice of therapy. *Therapeutic archive*. 2020;92(2):119-23 (in Russian).
7. Платонова Н.С. Аллергопатология у народностей Крайнего Севера. Особенности аллергенного профиля, структуры аллергопатологии и клинических проявлений. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Якутск, 2001.  
Platonova N.S. Allergopathology among the peoples of the Far North. Features of the allergen profile, the structure of allergopathology and clinical manifestations. Author's abstract. dis. ... dr. sci. (med.). Yakutsk, 2001 (in Russian).
8. Sumi T et al. Successful management of severe bronchial asthma exacerbated by anti-PD-L1 treatment: A report of two cases. *Respirology Case Reports*. 2021;9(11).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Данилов Алексей Владимирович** – ассистент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология», Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова», врач-пульмонолог клиники «Северо-Восточного федерального университета имени М. К. Аммосова». E-mail: [alvldan@mail.ru](mailto:alvldan@mail.ru)

**Аргунова Аграфена Николаевна** – канд. мед. наук, доц., зав. каф. госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова». E-mail: [agrafena888@mail.ru](mailto:agrafena888@mail.ru)

**Соловьева Юлия Алексеевна** – старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова». E-mail: [md.pop@mail.ru](mailto:md.pop@mail.ru)

Поступила в редакцию: 07.02.2024

Поступила после рецензирования: 09.02.2024

Принята к публикации: 15.02.2024

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Aleksey V. Danilov** – Assistant, Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: [alvldan@mail.ru](mailto:alvldan@mail.ru)

**Agrafena N. Argunova** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: [agrafena888@mail.ru](mailto:agrafena888@mail.ru)

**Yulia A. Solovyeva** – Senior Lecturer, Ammosov North-Eastern Federal University. E-mail: [md.pop@mail.ru](mailto:md.pop@mail.ru)

Received: 07.02.2024

Revised: 09.02.2024

Accepted: 15.02.2024