

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
«ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ»
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

На правах рукописи

КУЛИЧЕНКО ДАРЬЯ СЕМЕНОВНА

**АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С
ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ ДУПИЛУМАБОМ У
ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕ-ТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ**

3.2.7. Иммунология

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Павлова Ксения Сергеевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Актуальность темы исследования	5
Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности	7
Степень разработанности темы	7
Цель исследования	8
Задачи исследования`	8
Научная новизна работы.....	9
Теоретическая значимость работы	9
Научно-практическая значимость работы	10
Методология и методы исследования.....	11
Положения, выносимые на защиту	12
Достоверность результатов диссертационной работы	13
Апробация диссертации	13
Личный вклад автора	13
Внедрение результатов исследования в практику	14
Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах	14
Объем и структура диссертации	14
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Современные проблемы терапии тяжелой атопической бронхиальной астмы	15
1.2. Патогенез атопической бронхиальной астмы	18
1.3. ГИБП при АБА и сопутствующих аллергических заболеваниях	23
1.4. Роль АСИТ в лечении АБА и сопутствующих аллергических заболеваний...	32
1.5. Сочетанное применение АСИТ и ГИБП.....	36
1.6. Заключение	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	55

3.1. Разработка протокола проведения сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом для пациентов со средне-тяжелой и тяжелой атопической БА.....	55
3.2. Характеристика групп пациентов.....	59
3.3. Оценка возможности достижения контроля у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БА в параллельных группах с помощью различных схем терапии.....	63
3.4. Оценка частоты обострений БА	70
3.5. Оценка безопасности проведения АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом причинно-значимыми аллергенами у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БА на фоне применения дупилумаба и в группе сравнения (на стандартной терапии).....	71
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
Итоги.....	86
Практические рекомендации.....	87
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	88
ВЫВОДЫ	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	107
Приложение 1 Протокол проведения сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом для пациентов со средне-тяжелой и тяжелой атопической БА.....	107
Приложение 2 Опросник контроля астмы (АСQ).....	108
Приложение 3 Опросник по качеству жизни больных бронхиальной астмой со стандартными категориями видов деятельности (AQLQ (S))	110
Приложение 4 Опросник для пациентов страдающих аллергическим ринитом Total Nasal Symptom Score (TNSS)	113
Приложение 5 Опросник для пациентов страдающих полипозным риносинуситом Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22).....	114

Приложение 6 Опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями DQLI (dermatological quality life index)	115
---	-----

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как приступы затруднения дыхания, удушья, свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. БА является серьезной медико-социальной проблемой, так как является одной из важных причин инвалидизации и смертности населения [4].

На сегодняшний день с помощью назначения стандартной фармакотерапии БА, основой которой, согласно Федеральным клиническим рекомендациям (ФКР), являются комбинированные препараты, содержащие ингаляционные кортикостероиды и длительно действующие β_2 -агонисты (ИГКС + ДДБА), удается достигать полного или хотя бы частичного контроля над симптомами БА у большинства пациентов [4, 69]. При этом, несмотря на регулярное применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и других противоастматических препаратов, у части пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением БА все же не удается достичь полного контроля заболевания, что приводит к обострениям, необходимости назначения системных глюкокортикостероидов (сГКС) короткими курсами или в качестве постоянной терапии.

Тяжелая БА (ТБА) – это БА, которая для достижения контроля требует терапии, соответствующей V ступени по GINA, при этом попытки снижения объема контролирующей терапии неизменно приводят к потере контроля симптомов БА или астма остается неконтролируемой, несмотря на это лечение (средние или высокие дозы ИГКС совместно с ДДБА и/или АЛР, и/или ДДАХ, и/или системными глюкокортикостероидами, и/или препаратами иммунобиологической терапии). Во многих случаях БА может быть трудной для лечения из-за модифицируемых факторов, таких как неправильная техника

ингаляции, плохая приверженность лечению, курение или сопутствующие заболевания, а также в случае неправильно установленного диагноза [4].

Хотя к категории неконтролируемой ТБА относится менее 5 % от числа всех пациентов с БА, именно на них приходится более 50 % экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом [2]. Тяжелые обострения требуют стационарного лечения, нередко с использованием реанимационных подразделений, а для лечения любого обострения применяются сГКС, обладающие выраженными побочными действиями. В итоге терапия, приводящая к снижению количества обострений БА, является мерой, сберегающей ресурсы здравоохранения и сокращающей количество дней нетрудоспособности [2, 17].

Последние десятилетия были посвящены открытиям и изучению биологических эффектов моноклональных антител, которые претерпели огромную трансформацию из объектов для научных исследований в одни из самых современных и эффективных средств лечения пациентов с различной патологией. Продолжается изучение эффективности и безопасности новых иммунобиологических препаратов, а также ранее известных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с целью расширения спектра показаний к их применению. В общей сложности шесть моноклональных антител и один биосимиляр в настоящее время одобрены для лечения ТБА: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, тезепелумаб и дупилумаб. Эти препараты продемонстрировали эффективность в лечении ТБА с улучшением функции легких, снижением частоты обострений и уменьшением пероральной дозы ГКС у лиц разных возрастных групп. Проблемой применения ГИБП остается высокая стоимость и необходимость долгосрочного лечения. На сегодняшний день отсутствует доказательная база, определяющая продолжительность лечения и возможность отмены ГИБП у пациентов с ТБА. Данные клинических исследований, оценивающих сохранение эффектов после отмены ГИБП разноречивы, но преимущественно свидетельствуют об ухудшении контроля БА на фоне прекращения терапии ГИБП [17, 31].

АСИТ представляет собой патогенетический метод лечения аллергических заболеваний с болезнью-модифицирующим эффектом, потенциально способным улучшить течение БА, сохраняющим эффект на долгие годы даже после прекращения введения аллергенов. Атопический фенотип является преобладающим среди пациентов с ТБА, но проблема проведения АСИТ у данной категории пациентов заключается в том, что достижение контроля ТБА представляет сложность, а неконтролируемая БА является противопоказанием для АСИТ [26].

Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности

Тема диссертации полностью соответствует специальности «3.2.7. Иммунология» (область исследований: № 5 Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний, № 6 Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов, № 7 Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий).

Степень разработанности темы

Сочетанное применение моноклональных антител и АСИТ представляет собой одно из перспективных терапевтических направлений. В первую очередь, такие исследования проводились с применением омализумаба и показали синергичность положительного влияния омализумаба и АСИТ на течение БА [29]. В мировой литературе существуют единичные публикации о сочетанном применении дупилумаба и АСИТ при лечении пациентов с аллергическим ринитом (АР), но отсутствуют данные о применении данной схемы лечения у

пациентов с БА [54]. Таким образом, на сегодняшний день в мировой литературе представлено ограниченное количество исследований, посвященных изучению сочетанного применения ГИБП и АСИТ, а также проведения АСИТ у пациентов с ТБА.

Цель исследования

Разработать концепцию проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Задачи исследования`

1. Изучить особенности проведения аллерген-специфической иммунотерапии водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой.

2. Провести сравнительную оценку клинико-функциональной эффективности различных схем терапии средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмы.

3. Проанализировать влияние сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом на течение коморбидной патологии (атопический дерматит, полипозный риносинусит, аллергический ринит) у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой.

4. Изучить влияние дупилумаба на переносимость АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

5. Провести анализ факторов риска развития системных реакций у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой во время проведения АСИТ.

Научная новизна работы

Впервые предложена концепция проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Впервые изучены особенности проведения аллерген-специфической иммунотерапии водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Впервые разработана новая идея о том, что дупилумаб, блокируя пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 за счет связывания с ИЛ-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, предотвращает последующие действия этих и других цитокинов и хемокинов, принимающих участие в реализации воспаления второго типа, создает благоприятные условия для индукции иммунной толерантности в ходе проведения аллерген-специфической иммунотерапии, таким образом, потенциально оказывает влияние на патогенез атопических заболеваний, повышая эффективность и безопасность этиотропного лечения.

Впервые показано, что применение дупилумаба позволяет минимизировать риски развития системных реакций у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в процессе проведения АСИТ.

Впервые показано, что проведение кратковременного (4-х месячного) курса дупилумаба в сочетании с АСИТ приводит к достижению контроля и продолжительному (не менее 36 недель) сохранению его у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой даже после завершения терапии, что также сопровождается улучшением течения таких сопутствующих заболеваний, как аллергический ринит, атопический дерматит и полипозный риносинусит.

Теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит во вкладе в трактовку иммунопатогенеза тяжелой бронхиальной астмой и обосновании новых

терапевтических подходов с позиций патогенетически направленного воздействия. Работа демонстрирует, что блокада ключевых звеньев T2-воспаления с помощью дупилумаба приводит не только к достижению контроля симптомов, но и к созданию условий для проведения АСИТ, традиционно противопоказанной при тяжелых, неконтролируемых формах заболевания. Полученные данные расширяют представление о возможностях модуляции иммунного ответа при помощи генно-инженерных иммунобиологических препаратов, а также о роли предварительной иммунологической стабилизации в повышении переносимости и эффективности АСИТ. Таким образом, результаты исследования формируют теоретическую основу для комбинированной терапии и персонализированного подхода в лечении аллергических заболеваний, а также могут служить базой для дальнейших клинических и фундаментальных исследований в области иммуномодуляции и T2-зависимых воспалительных заболеваний.

Научно-практическая значимость работы

Научно-практическая значимость данной работы заключается в том, что был разработан и валидизирован протокол проведения сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом для пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, включающий предварительную стабилизацию состояния с помощью дупилумаба и последующее проведение АСИТ.

Впервые показана возможность безопасного и эффективного проведения АСИТ у пациентов с исходно неконтролируемым течением бронхиальной астмы.

Впервые разработаны критерии для определения показаний к проведению АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, а также критерии оценки рисков осложнений в ходе проведения АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

Определены факторы риска развития тяжелых реакций во время проведения АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом для пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и разработан комплекс мероприятий, повышающих безопасность АСИТ.

Предложенная концепция проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой практикуется в клинической практике отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России при ведении сложных пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, устойчивой к стандартной терапии. Разработанный подход позволяет повысить эффективность лечения, сократить частоту обострений и госпитализаций, снизить потребность в системных глюкокортикостероидах и улучшить качество жизни пациентов

Предложенная концепция проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, основанная на результатах работы, может быть включена в федеральные клинические рекомендации по лечению бронхиальной астмы, а также учтена при выборе индивидуальных схем терапии, включена в программы клинических протоколов и обучающих курсов для специалистов в области аллергологии и клинической иммунологии.

Методология и методы исследования

Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования. Разработан дизайн исследования, в котором отражены все этапы выполнения научной работы. Были применены все необходимые клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Разработан протокол проведения АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом причинно-значимыми аллергенами у пациентов с тяжелой БА на фоне проведения иммунобиологической терапии дупилумабом.

Для оценки безопасности и эффективности сочетанной терапии дупилумабом и аллерген-специфической иммунотерапии у взрослых пациентов, страдающих средне-тяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмой, проведено проспективное контролируемое сравнительное исследование в 3 группах в отделении бронхиальной астмы клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России с 2020 по 2023 гг. (исследование завершили 60 пациентов, период наблюдения составил 52 недели).

План исследовательской работы предварительно одобрен на заседании этического комитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (протокол № 11 от 25.11.2019 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Таргетное воздействие на патогенез бронхиальной астмы путем блокирования сигнального пути ИЛ-4/ИЛ-13 моноклональным антителом дупилумаб, специфически связывающимся с IL-4Ra-субъединицей, позволяет создать благоприятные условия для проведения аллерген-специфической иммунотерапии за счет подавления T2-воспаления.

2. Факторами риска развития системных побочных реакций во время проведения АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой являются отсутствие контроля заболевания, недавнее перенесенное обострение и применение системных глюкокортикостероидов.

3. Лечение моноклональным антителом дупилумаб позволяет минимизировать риски развития системных реакций в процессе проведения АСИТ ускоренным методом с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, благоприятно влияет на течение коморбидной патологии, обеспечивает повышение качества жизни пациентов и синергично дополняет болезнь-модифицирующий эффект АСИТ.

Достоверность результатов диссертационной работы

Приведённые в диссертации данные получены с использованием современного оборудования, прошедшего своевременную поверку и зарегистрированного в реестре средств измерения. Достоверность представленных результатов определяется достаточным для статистического анализа количеством наблюдений, четко сформулированными целью и задачами, использованием информативных методов исследования, адекватных поставленным задачам. В ходе работы были применены адекватные методы математической статистики. Установлено, что результаты диссертационной работы являются достоверными.

Апробация диссертации

Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на XVIII Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (Москва, 9 июня 2022 г., гибридный формат), Образовательном портале Medtouch ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России с online-трансляцией, II Международном конгрессе по молекулярной иммунологии и аллергологии IMAC – 2022 (Москва, 1-2 декабря 2022 г.).

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационного исследования, проведении анализа современной литературы по теме исследования, в непосредственном личном участии создании дизайна исследования, отбора пациентов и их лечении, обработке, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по теме выполненной работы.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты включены в материалы лекций для врачей-аллергологов-иммунологов на кафедре клинической иммунологии и аллергологии, кафедре иммунопатологии и иммунодиагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской техники и медицинских технологий ФМБА России». Разработанные протоколы проведения АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом причинно-значимыми аллергенами у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на фоне проведения иммунобиологической терапии дупилумабом внедрены в работу отделения «Бронхиальной астмы» клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По основным материалам диссертационной работы опубликовано 6 печатных работ в рецензируемых периодических научных изданиях, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и доктора наук, опубликовано 3 публикации в сборниках материалов конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и содержит 7 рисунков и 10 таблиц. Диссертация оформлена в традиционном стиле и включает в себя следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений» и «Список литературы», «Приложение». Библиография включает 114 источников, в том числе 30 отечественных и 84 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные проблемы терапии тяжелой атопической бронхиальной астмы

Бронхиальная астма (БА) – распространенное хроническое заболевание легких, характеризующееся наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [4, 69]. БА является серьезной медико-социальной проблемой, так как является одной из важных причин инвалидизации и смертности населения. В настоящее время в мире зарегистрированы 358 млн пациентов страдающих БА, при этом к 2025 г. прогнозируется увеличение числа страдающих этой патологией еще как минимум на 100 млн¹ [51, 92]. По данным официальной статистики, на конец 2019 г. всего в РФ зарегистрировано 1,5 млн пациентов БА, но с учетом результатов эпидемиологических исследований предположительная распространённость БА составляет около 10 млн человек² [11].

БА – гетерогенное заболевание, представленное различными фенотипами и варьирующее по тяжести течения, частоте обострений и индивидуальному ответу на фармакотерапию [4, 11, 7].

На сегодняшний день с помощью назначения стандартной фармакотерапии БА, согласно Федеральным клиническим рекомендациям (ФКР), основой которой являются комбинированные препараты, содержащие ингаляционные кортикостероиды и длительно действующие β₂-агонисты (ИГКС + ДДБА), удается достигать полного или хотя бы частичного контроля над симптомами БА у большинства пациентов [4, 52].

¹ Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>

² Центр медицинской статистики НИИОЗММ ДЗМ. Режим доступа: <https://niiioz.ru/news/vsemirnyu-den-borby-s-bronkhialnoy-astmoy-zabolevaemost-v-moskve>

Несмотря на регулярное применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и других противоастматических препаратов, у части пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением БА не удается достичь полного контроля над симптомами заболевания, что приводит к частым обострениям [15].

Тяжелая БА (ТБА) – это БА, которая требует лечения, соответствующего ступеням IV–V терапии по GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме) (высокие дозы ИГКС в комбинации ДДБА или антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР)/теофиллином), в предыдущий год или применения сГКС ≥ 50 % от объема предыдущего года для достижения и сохранения контроля, или которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию [4, 69]. При этом течение контролируемой ТБА будет ухудшаться при снижении высоких доз ИГКС или сГКС (или биологических препаратов), а неконтролируемая БА определяется наличием одного из следующих признаков:

- плохой контроль симптомов: $> 1,5$ балла по опроснику по контролю БА (Asthma Control Questionnaire, ACQ), < 20 баллов по тесту по контролю БА (Asthma Control Test, ACT), отсутствие контроля по критериям GINA;

- тяжелые обострения БА: ≥ 2 курсов системных ГКС (продолжительностью > 3 дней каждый) в предыдущий год;

- серьезные обострения: по крайней мере 1 госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или использование механической вентиляции легких в предыдущий год;

- ограничение бронхиальной проходимости: ОФВ1 < 80 % должного (при условии, что ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) менее нижней границы нормальных значений) при соблюдении соответствующего отмывочного периода после приема бронхолитика [4, 69].

Хотя к категории неконтролируемой тяжелой БА относится менее 5 % от числа всех пациентов с БА, именно на них приходится 50 % экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом [3]. Тяжелые обострения

требуют стационарного лечения, нередко с использованием реанимационных подразделений, а для лечения любого обострения применяются системные глюкокортикостероиды (сГКС), обладающие выраженными побочными действиями. В конечном итоге терапия, приводящая к снижению количества обострений БА, является мерой, сберегающей ресурсы здравоохранения и сокращающей количество дней нетрудоспособности [14].

Аллергическая ТБА – наиболее легко распознаваемый фенотип, который обычно начинается в детстве, связан с наличием других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая аллергия) у пациента или его родственников. Для этого фенотипа характерно эозинофильное воспаление дыхательных путей [4, 36].

Пациенты, относящиеся к фенотипу тяжелой аллергической БА, составляют 68 % всех пациентов с ТБА [11].

Долгое время для таких пациентов единственным вариантом поддерживающей терапии и избегания обострений было применение оральных кортикостероидов (ОКС) [78, 90].

Последние десятилетия были посвящены открытиям и изучением биологических эффектов моноклональных антител, которые претерпели огромную трансформацию из объектов для научных исследований в одни из самых современных и эффективных средств лечения пациентов с различной патологией [7]. Продолжаются исследования по изучению эффективности и безопасности новых иммунобиологических препаратов, а также ранее известных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) с целью расширения спектра показаний. В общей сложности шесть моноклональных антител в настоящее время одобрены для лечения ТБА: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, тезепелумаб и дупилумаб. Эти препараты продемонстрировали эффективность в лечении ТБА с улучшением функции легких, снижением частоты обострений и уменьшением пероральной дозы ГКС у лиц разных возрастных групп [31, 97].

Проблемой применения ГИБП остается высокая стоимость и необходимость долгосрочного лечения (нет данных о сроках проведения и возможности отмены данной терапии) [27].

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), влияя на патогенез БА, позволяет уменьшить выраженность симптомов БА и снизить объем назначаемой терапии [22, 23]. Уникальность АСИТ заключается в сохранении долгосрочного эффекта даже после завершения терапии благодаря болезнь-модифицирующему эффекту. Обязательным условием для начала проведения АСИТ согласно ФКР является достижение полного контроля над симптомами БА, а также при выполнении спирометрии показатели объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) должны составлять не менее 70 % от должных величин. Таким образом, неконтролируемая ТБА является противопоказанием для проведения АСИТ [24]. Для достижения контроля можно использовать все доступные фармакологические средства, соответствующие IV–V ступени по GINA, кроме системных глюкокортикостероидов (сГКС) [24].

1.2. Патогенез атопической бронхиальной астмы

Атопическая БА является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, связанным с инфильтрацией в легочную ткань таких клеток, как эозинофилы, нейтрофилы и высвобождением ими провоспалительных медиаторов, таких как гистамин, лейкотриены, хемокины и цитокины. В свою очередь они способствуют влиянию на гладкую мускулатуру дыхательных путей и вызывают ее спазм [49]. На более поздних стадиях развития БА наблюдается необратимое изменение – ремоделирование бронхов, которое включает ряд патогенетических процессов: гипертрофию гладких мышц, гиперплазию бокаловидных клеток эпителия бронхов, утолщение субэпителиальной базальной мембраны, увеличение толщины стенок бронхов, что в совокупности приводит к необратимой обструкции и гиперчувствительности дыхательных путей. Ремоделирование бронхов происходит под действием факторов роста, которые

выделяются инфильтрирующими в легочную ткань клетками. В случае атопической БА основной причиной развития и поддержания воспаления дыхательных путей является сенсibilизация пациента к аллергенам пыльцы растений, бытовым, грибковым и эпидермальным аллергенам и др. [5, 54].

Атопический фенотип БА, ассоциированный с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей, подтверждается у 71–77 % пациентов БА [56]. Известно, что основу иммунологических нарушений при атопической БА составляет преобладание Th2-иммунного ответа, развивающегося в нижних дыхательных путях в ответ на контакт с аллергеном [29, 56]. При этом дендритные клетки, активированные аларминами бронхиального эпителия (ИЛ-33, TSLP, ИЛ-25) и презентующие аллерген, запускают трансформацию наивных Т-клеток в Th2 CD4⁺-клетки, которые характеризуются высокой экспрессией транскрипционного фактора GATA-3 и являются источником секреции цитокинов Th2-профиля (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-9) [44, 49].

Согласно современным представлениям, молекулярный механизм аллергии атопической БА состоит из двух этапов: этап сенсibilизации (первичный контакт с аллергеном) и эффекторный этап (повторный контакт с аллергеном) [26, 39, 87, 96].

На стадии первичного контакта с аллергеном, который попадает в организм через повреждения в эпителии дыхательных путей, фрагментируется в антиген-представляющих клетках до упрощенных пептидов, а они затем представляются этими клетками Т-клеткам-помощникам (Th2-клеткам). Th2-клетки, в свою очередь, активизируясь, продуцируют ряд лимфокинов, в частности интерлейкин-4 (ИЛ-4) (и/или альтернативную молекулу – ИЛ-13), ИЛ-5, -6, -10; а также экспрессируют на своей поверхности лиганд для CD40 (CD40L или CD154), что обеспечивает необходимый сигнал для В-клетки к индукции синтеза IgE [81]. Процессам созревания АПК и презентации аллергена способствуют цитокины (TNF, ИЛ-1b, ИЛ-33 и TSLP), выделяемые активированным эпителием. После контакта с аллергеном зрелые АПК мигрируют в региональные лимфоузлы и активируют наивные Т-клетки посредством «иммунного синапса», в котором

принимают участие ко-стимуляторные молекулы CD80, CD86, CD28, CD2, LFA-3 [72]. Активированные Т-клетки дифференцируются в Th2-клетки, которые продуцируют Th2-цитокины (ИЛ-4, -5, -9, -13). Данные цитокины обеспечивают формирование основных признаков аллергопатологии. Каким образом происходит дифференциация наивных Т-клеток в Th2-клетки, до конца не изучено. Согласно одному из предположений, ключевую роль в этом процессе могут играть нуоциты. Активированный эпителий продуцирует ИЛ-25, который, в свою очередь, активирует врожденные лимфоидные клетки 2 типа (нуоциты) – innate lymphoid cells 2 (ИЛС2). Активированные ИЛС2, в свою очередь, продуцируют цитокины ИЛ-5 и ИЛ-13. ИЛ-13 может способствовать процессу поляризации иммунного ответа по направлению к Th2 [24].

Параллельно в региональных лимфоузлах происходит контакт аллергена с В-клетками посредством В-клеточных рецепторов, активируя эти рецепторы и способствуя их дифференциации в плазматические антител-продуцирующие клетки. Под действием Th2-цитокинов, вырабатываемых Th2-клетками, В-клетки переключаются с синтеза IgM-антител на синтез IgE-антител, которые во многом и опосредуют последующие аллергические реакции организма [81].

На второй (эффекторной) стадии антитела класса IgE взаимодействуют с рецептором FcεRI и FcεRII на тучных клетках и базофилах. При повторном контакте с аллергеном происходит взаимодействие IgE-антител, находящихся на поверхности тучных клеток и базофилов, что, в свою очередь, способствует их дегрануляции и высвобождению провоспалительных медиаторов (гистамин, лейкотриены и т. п.) во внеклеточное пространство. Медиаторы гранул оказывают эффекты трех видов. Во-первых, хемоаттракция, так как гранулы содержат агенты, которые привлекают к месту активации многие другие клетки, в частности эозинофилы, нейтрофилы и мононуклеарные клетки, включая лимфоциты. Во-вторых, активация воспаления; активаторы воспаления вызывают расширение сосудов, отек и (при участии фактора активации тромбоцитов, ФАТ) образование микротромбов с локальным повреждением тканей. В-третьих,

спазмогенный эффект; спазмогены непосредственно влияют на гладкую мускулатуру бронхов, вызывая их сокращение [24, 81].

Параллельно Th2-клетки посредством хемокиновых рецепторов проникают в участок воспаления из кровеносных сосудов, где активируются аллергеном и продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13, обеспечивающих дальнейшее формирование основных признаков БА [66, 72].

Интерлейкин-4 (ИЛ-4), являющийся ключевым в инициации аллергических процессов (синтез IgE, развитие тучных клеток), на этапе поздних проявлений играет не меньшую роль, участвуя в ремоделировании слизистых оболочек дыхательных путей при БА. Активность ИЛ-4 обусловлена его связыванием со специфическими поверхностными рецепторами, которые в норме выявлены на покоеющихся Т-клетках, В-клетках, макрофагах, тучных клетках, фибробластах и некоторых других. Рецепторы для ИЛ-4 экспрессируются на клетках в небольшом количестве (около 400 копий на клетку), но при той или иной активации клеток их число значительно возрастает (до 2000 на клетку). В лимфоидных клетках рецепторный комплекс для ИЛ-4 состоит из цепи ИЛ-4R α и γ с-цепи. ИЛ-4 играет важнейшую роль в процессе формирования аллергического воспаления, он стимулирует переключение продукции иммуноглобулинов в В-клетках таким образом, что они производят специфические к аллергену IgE (sIgE). В свою очередь, sIgE, связываясь с Fc ϵ RI-мембранными рецепторами тучных клеток и базофилов, приводят к их сенсibilизации. Последующий контакт фиксированных на тучных клетках sIgE с аллергеном вызывает активацию клеток, синтез и высвобождение ими провоспалительных медиаторов, запускающих раннюю и позднюю (опосредованную, в т. ч. эозинофилами) стадии аллергической реакции, приводящих к развитию бронхиальной гиперреактивности и основным проявлениям atopической БА [14, 23, 77, 94].

В 1995 г. было проведено исследование по установлению роли ИЛ-4 в патогенезе БА на мышах с нокаутированным геном ИЛ-4. Было установлено, что у мышей с инактивированным ИЛ-4 значительно снижался уровень антител IgE в

сыворотке крови и снижалось количество эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже по сравнению с мышами дикого типа [25].

В другой мышинной модели было показано, что моноклональные антитела против ИЛ-4 блокируют индукцию поликлонального IgE-ответа у мышей, что позволило установить ведущую роль цитокина в управлении переключения на IgE-антитела [75].

Интерлейкин-5 (ИЛ-5) служит важнейшим фактором формирования и поддержания эозинофильного воспаления, поскольку контролирует рекрутинг и созревание предшественников эозинофилов в костном мозге, инициирует миграцию эозинофилов в кровь, стимулирует созревание и формирование в них гранул с медиаторами воспаления, инфильтрацию эозинофилов в легких и перемещение в очаг воспаления, а также увеличивает их выживаемость в тканях. Все это приводит к быстрому и значительному увеличению пула ИЛ-5-зависимых эозинофилов в крови и тканях. ИЛ-5 опосредует свои биологические функции при помощи рецептора ИЛ-5R, который состоит из двух цепей – ИЛ-5R α и ИЛ-5R β , которая обладает меньшим сродством к ИЛ-5 и способна связываться с ним лишь в комплексе ИЛ-5-ИЛ-5R α . ИЛ-5 действует преимущественно на эозинофилы, активируя их во время поздней клеточной фазы иммунного ответа на аллерген при БА, что имеет важное значение для привлечения и выживания этих клеток в очаге воспаления (в легких в случае БА). Было экспериментально показано, что ИЛ-5 отвечает за миграцию эозинофилов из кровеносных сосудов в участок воспаления [9].

В совокупности имеющиеся на сегодня данные демонстрируют, что ИЛ-5 играет важную роль в патогенезе БА, главным образом, привлекая про-воспалительные клетки эозинофилы в очаг воспаления [9, 29].

ИЛ-9 – это фактор роста тучных клеток, который также стимулирует ИЛ-4-индуцированную продукцию антител в В-клетках, а также может индуцировать метаплазию бокаловидных клеток [9, 29, 66, 99].

ИЛ-13 также участвует в повышении тканевой представленности эозинофилов за счет лучшей их адгезии к эндотелию сосудов и пенетрации в

ткани, не оказывая при этом значимого влияния на развитие системной эозинофилии, в отличие от ИЛ-5 [9].

На этапе поздних проявлений аллергии основная роль принадлежит ИЛ-13, который обуславливает ремоделирование слизистой, усиливает секрецию слизи, поддерживает повышенную активность гладких мышц бронхов. Роль ИЛ-13 в патогенезе БА сходна с ролью ИЛ-4 в части поляризации иммунного ответа на аллерген в направлении Th2, ИЛ-13 индуцирует переключение секреции Ig в В-клетках с IgM на IgE, способствует увеличению выживаемости тучных клеток, способствует усилению ремоделирования стенок бронхов, повышению проницаемости бронхиального эпителия и привлечения эозинофилов в легкие, однако экспериментальные данные показывают, что его биологическая активность несколько шире, поскольку было установлено, что данный цитокин также индуцирует гиперсекрецию слизи, участвует в фиброзе ткани легких и развитии гиперреактивности бронхов [55].

Сходство биологических функций ИЛ-4 и ИЛ-13 объясняется тем, что оба эти цитокина имеют общую цепь рецептора – ИЛ-4R α в рецепторных комплексах. ИЛ-13 использует в качестве рецептора комплекс, состоящий из цепей ИЛ-4R α и ИЛ-13R α 1. Этот комплекс также служит вторым рецептором для ИЛ-4 [34, 75].

Таким образом, неконтролируемое эозинофильное воспаление в дыхательных путях, реализуемое посредством скоординированного воздействия цитокинов и хемокинов, включая, прежде всего, ИЛ-5, а также ИЛ-13, эотаксины и адгезивные молекулы – Р-селектин и адгезивная молекула сосудистых клеток-1, является естественным компонентом патогенеза аллергической БА, связанного с секрецией Th2-клетками цитокинов T2-профиля [9].

1.3. ГИБП при АБА и сопутствующих аллергических заболеваниях

Современные знания о роли специфических биологических факторов (клеточных и цитокиновых) в каскаде воспалительного ответа, лежащего в основе патогенеза тяжелой БА, а также возможности генно-инженерной медицины

позволяют осуществлять целенаправленную (таргетную) коррекцию идентифицированных у конкретного пациента иммунопатологических нарушений, ответственных за невозможность достичь контроля над симптомами у пациентов с тяжелой БА, частично или полностью неподдающейся стандартным схемам лечения, в которые включаются ингаляционные глюкокортикостероиды и другие контролирующие препараты [82, 84].

Моноклональные антитела являются относительно новым вариантом лечения тяжелой БА. Они нацелены на различные пути воспаления дыхательных путей [13, 27].

Биологические лекарственные средства состоят из белков, таких как гормоны (гормоны роста, инсулины, эритропоэтины), ферментов, которые естественным образом синтезируются в человеческом организме, или моноклональных антител, а также препаратов крови, иммунологических медицинских продуктов, таких как сыворотка и вакцины, аллергены, и препаратов, изготовленных с использованием новых технологий, например, продукты генной и клеточной терапии. Как и все лекарственные средства, биологические препараты взаимодействуют с организмом для получения терапевтического эффекта, однако механизмы, посредством которых они это делают, могут отличаться у разных препаратов и при разных показаниях [85].

Омализумаб является первым моноклональным антителом, лицензированным для лечения тяжелой БА, которое непосредственно воздействует на IgE. В 2013 г. NICE рекомендовал его в качестве лечения тяжелой персистирующей подтвержденной атопической IgE-опосредованной БА в качестве дополнения к оптимизированной стандартной терапии у людей в возрасте старше 6 лет, которые нуждаются в непрерывном или частом лечении пероральными кортикостероидами. Омализумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные IgG1k моноклональные антитела, которые связываются с Fc-регионом IgE и нейтрализуют его. Комплексы «омализумаб – IgE» не способны связываться с клеточным мембранным рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов и активировать его, что препятствует

распознаванию аллергена этими эффекторными клетками. При лечении омализумабом пациентов с atopической БА отмечается заметное уменьшение количества FcεRI-рецепторов к IgE на поверхности базофилов и дендритных клеток, снижение выброса гистамина (после стимуляции аллергеном *in vitro*), сокращение числа IgE-несущих клеток, CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, а также некоторое уменьшение количества эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки бронхов [8, 62, 85].

Эффективность и безопасность омализумаба были доказаны во многих клинических исследованиях, которые проводятся на протяжении 17 лет. Одним из показателей безопасности препарата является возможность его применения в детской практике (в возрасте 6 лет и старше, при массе тела от 20 кг). Обзор наблюдательных исследований показал снижение годовой частоты обострений по сравнению с показателями до начала терапии на 62 % через 12 месяцев применения омализумаба и на 84 % через 23–32 месяца [8].

Наиболее частыми побочными эффектами, описанными при использовании омализумаба, являются местные реакции, встречающиеся в ≤ 45 % случаев. Как правило, эти реакции проходят самостоятельно и не требуют дополнительной терапии [63].

В настоящее время зарегистрированы 3 препарата таргетной терапии, при назначении которых подавляются эозинофилия крови и эозинофильное воспаление дыхательных путей вследствие снижения эозинофил-пролиферативных эффектов ИЛ-5. Меполизумаб и реслизумаб относятся к категории лигандных ингибиторов – гуманизированных IgG1k (меполизумаб) и IgG4k (реслизумаб) моноклональных антител, непосредственно связывающих циркулирующий и тканевый ИЛ-5, что препятствует его взаимодействию со специфическим рецептором на поверхности эозинофилов, инициируя быстрое возвращение уровня ИЛ-5-зависимых эозинофилов к физиологической норме (до 40 и 55 кл. / мкл крови на фоне терапии меполизумабом и реслизумабом соответственно). В отличие от лигандных моноклональных антител к ИЛ-5, прием бенрализумаба вызывает полное или почти полное истощение количества

эозинофилов в крови, поскольку, связываясь на поверхности эозинофилов и базофилов со специфическими рецепторами, не только препятствует их стимуляции ИЛ-5, но и активирует Fcγ3A-рецептор НК-клеток, макрофагов и нейтрофилов, индуцируя активный апоптоз эозинофилов через механизм антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [46].

Кокрейновский систематический обзор включал 13 исследований меполизумаба, реслизумаба и бенрализумаба, в которых приняли участие около 6000 пациентов с тяжелой эозинофильной астмой. Во всех случаях количество эозинофилов в крови снижалось, но наиболее выраженное снижение было достигнуто при использовании бенрализумаба. В обзоре сделан вывод о том, что все препараты примерно вдвое снижали частоту клинически тяжелых обострений по сравнению со стандартным лечением с небольшим улучшением пиковой скорости выдоха. Показатели качества жизни улучшились [46, 74].

Анти-ИЛ-5 и анти-ИЛ-5Rα-стратегии таргетной терапии следует рассматривать для пациентов с тяжелой аллергической, неаллергической или смешанной БА при наличии эозинофилии крови (≥ 150 кл. / мкл – для меполизумаба; ≥ 300 кл. / мкл – для бенрализумаба; ≥ 400 кл. / мкл – для реслизумаба) и повторяющихся эпизодов обострений БА за предшествующие 12 месяцев, дебют БА во взрослом возрасте, сочетание с полипозным риносинуситом и потребностью в сГКС > 50 % за год [46, 74].

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), которое специфически связывается с ИЛ-4Rα-субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, блокируя передачу их сигналов и снижая миграцию эозинофилов в ткани, уменьшая активацию В-лимфоцитов и их переключение на синтез IgE, секрецию общего и аллерген-специфических IgE, с влиянием на гиперсекрецию слизи и ремоделирование дыхательных путей [14, 51, 83].

В России дупилумаб зарегистрирован в качестве дополнительной поддерживающей терапии БА среднего и тяжелого течения у пациентов с

эозинофильным фенотипом, гормонально-зависимой БА, получающих пероральные ГКС, в возрасте не моложе 12 лет [5, 104].

Дупилумаб выпускается в форме раствора для подкожного введения в предзаполненных шприцах по 200 или 300 мг препарата. При тяжелой БА начальная доза препарата составляет 600 мг (2 инъекции по 300 мг), затем – 300 мг каждые 2 недели [104].

В исследовании эффективности и безопасности дупилумаба [49] были включены пациенты ($n = 1902$) со среднетяжелой и тяжелой БА независимо от уровня эозинофилов крови, FeNO и общего IgE, преимущественно с положительным атопическим статусом ($> 80\%$). По данным субгруппового анализа данных (по исходному уровню эозинофилов крови ≥ 150 и < 150 кл. / мкл, а также по уровню FeNO ≥ 25 и < 25 ppb) подтверждено статистически значимое умеренное снижение частоты обострений при применении обеих дозировок дупилумаба в сравнении с плацебо при наличии хотя бы одного положительного значения биомаркера T2-воспаления (FeNO ≥ 25 ppb и / или уровень эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл). Более выраженное снижение частоты обострений наблюдалось у пациентов с FeNO ≥ 25 ppb и ≥ 150 эозинофилов в 1 мкл крови (снижение относительного риска обострений на 65–68 % в сравнении с плацебо) [30].

В целом, в исследованиях прослеживается отчетливая связь между активностью двух биомаркеров T2-воспаления (уровень FeNO и число эозинофилов крови на начало лечения) и выраженностью влияния на ключевые характеристики заболевания [74].

Так, в подгруппе с более высоким уровнем FeNO (≥ 50 ppb) продемонстрировано более выраженное снижение риска обострений (на 69–70 % в сравнении с плацебо), так же, как и в подгруппе с более высоким исходным уровнем эозинофилов крови (≥ 300 в 1 мкл), отмечено снижение риска обострений на 66–67 % в сравнении с плацебо. Схожие закономерности обнаружены и в отношении влияния данного вида терапии на функцию легких. Так, в популяции пациентов с исходным уровнем эозинофилов крови ≤ 150 кл. /

мкл и FeNO < 25 ppb при терапии дупилумабом продемонстрировано умеренное различие ОФВ1 до бронходилатации против плацебо (< 100 мл). Однако с ростом активности данных биомаркеров эффективность препарата по влиянию на ОФВ1 значительно возрастала, при этом наиболее выраженное различие с плацебо наблюдалось у пациентов с исходным значением FeNO \geq 50 ppb (среднее значение составило 300 мл для дозы 200 мг и 390 мл – для дозы 300 мг, вводимых каждые 2 недели). В число предикторов статистически значимого влияния дупилумаба на ОФВ1, помимо исходно более высоких значений FeNO и эозинофилов крови, вошли также значение общего IgE и уровень сывороточного периостина. Также продемонстрировано положительное влияние дупилумаба на контроль над БА и качество жизни пациентов [36, 42].

Проведены три важных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования с рандомизированными периодами лечения продолжительностью 24–52 недели, где оценивалась эффективность добавления подкожного дупилумаба к базисной терапии у взрослых и подростков со средне-тяжелой или тяжелой БА. Эти исследования III фазы (LIBERTY ASTHMA QUEST и VENTURE) и фазы IIb (DRI12544) из программы клинического исследования LIBERTY включали пациентов в возрасте старше 12 лет с персистирующей БА в течение \geq 12 месяцев [42].

QUEST и DRI12544 были в первую очередь предназначены для оценки обострений БА и/или функции легких, а VENTURE – для оценки экономии применения пероральных ГКС, поэтому пациенты до участия в исследовании должны были регулярно получать системные ГКС по показаниям в течение последних 6 месяцев и высокие дозы ИГКС в течение последних 3 месяцев. Перед рандомизацией участники исследования в течение 3–10 недель снижали свою текущую дозу ГКС до минимальных значений, на которых симптомы могли контролироваться. В последующем последовал 24-недельный рандомизированный период лечения, состоящий из трех частей: фаза индукции (0–4 недели), в течение которой пациенты получали свою оптимальную дозу ГКС; фаза снижения ГКС (4–20 недель) – доза ГКС снижалась каждые 4 недели под

контролем течения БА; поддерживающая фаза (20–24 недели) – доза ГКС, установленная в конце фазы снижения ГКС, оставалась неизменной [42].

Во всех указанных исследованиях исходный средний показатель ОФВ1 – 52–61 %, а среднее количество эозинофилов в периферической крови – 347–360 кл. / мкл. В ходе проведения работы было установлено, что добавление дупилумаба приводило к снижению частоты обострений БА у взрослых и подростков, которые ранее не контролировались средними и высокими дозами ингаляционных ГКС или системными ГКС [42].

W. W. Busse [46] и K. F. Rabe [100] отметили, что более выраженное снижение частоты обострений наблюдалось у пациентов с $\text{FeNO} \geq 25$ ppb и ≥ 150 эозинофилов / мкл крови (снижение относительного риска обострений на 65–68 % в сравнении с плацебо). При этом в подгруппе с более высоким уровнем FeNO (≥ 50 ppb) продемонстрировано более выраженное снижение риска обострений (на 69–70 % в сравнении с плацебо), аналогично, как и в подгруппе с более высоким исходным уровнем эозинофилов крови (≥ 300 / мкл), отмечено снижение риска обострений на 66–67 % в сравнении с плацебо. При оценке спирометрических данных выявлено, что в популяции пациентов с исходным уровнем эозинофилов крови ≤ 150 кл. / мкл и $\text{FeNO} < 25$ ppb среднее различие ОФВ1 до бронходилатации на дупилумабе в сравнении с результатом плацебо сложно расценить как клинически значимое (< 100 мл). Кроме того, с ростом активности данных биомаркеров эффективность дупилумаба по влиянию на ОФВ1 значимо возрастала. Данные исследования VENTURE показали более высокую в сравнении с плацебо вероятность снижения суточной дозы ГКС до уровня менее 5 мг, а также более высокую вероятность полной отмены ГКС [27, 88].

В результате данных исследований было продемонстрировано сокращение потребности в пероральных ГКС на 70,1 % (в группе плацебо – на 41,9 %).

В марте 2025 г. были представлены результаты другого крупного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования VESTIGE, проводившегося на базе 72 исследовательских центров в 14 странах. В

исследовании приняли участие взрослые пациенты с неконтролируемой средне-тяжелой и тяжелой БА, получавшие высокие дозы ИГКС. Пациентам из первой группы была назначена терапия препаратом дупилумаб 300 мг подкожно один раз в 2 недели в течение 24 недель, пациенты из второй группы получали в плацебо по аналогичной схеме. Первичными конечными точками были доля пациентов, имеющих уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) ниже 25 ppb и изменение объемных показателей общей емкости легких на 24 неделе, оцененное с помощью анализа функциональной респираторной визуализации (выполнялась с использованием КТ высокого разрешения в сочетании с программным обеспечением для создания моделей легких для оценки таких параметров, как объем дыхательных путей, сопротивление, толщина стенки бронха, дефекты вентиляции и объем мокроты). Вторичными конечными точками были показатели спирометрии (ОФВ1 до и после бронходилатации), obturation мокротой просвета бронха и контроль астмы, оцениваемый с помощью опросника ACQ-7. У пациентов, получавших дупилумаб, значительно чаще уровень FeNO был ниже 25 ppb на 24 неделе, чем у тех, кто получал плацебо (отношение шансов (ОШ) 9,8; $P < 0,001$). При применении дупилумаба наблюдалось увеличение объема дыхательных путей, хотя эти результаты не были статистически значимыми. К 24 неделе дупилумаб снизил показатели, характеризующие obturation бронхов мокротой и объем мокроты ($P < 0,001$), при этом заметные изменения начинались уже на 4 неделе. Он также улучшил как пребронходилататорный, так и постбронходилататорный ОФВ1 и контроль астмы. Частота нежелательных явлений (НЯ), связанных с лечением, была схожей в обеих группах. Ни в одной из групп не было зарегистрировано ни одного случая смерти [38].

Исследование VESTIGE показало, что препарат уменьшает воспаление в дыхательных путях, снижает продукцию мокроты и ее влияние на периферические дыхательные пути, благодаря чему увеличиваются объемы дыхательных путей, что соответствует улучшению функции легких, показателей спирометрии и контролю над симптомами БА [38].

Несмотря на то, что лечение с помощью иммунобиологических препаратов относится к дорогостоящей терапии, улучшение качества жизни, снижение обострений, ведущих к уменьшению частоты госпитализаций делает данное лечение целесообразным с точки зрения фармакоэкономики. Так, по результатам фармакоэкономических исследований, проведенных в РФ, можно сделать вывод, что применение дупилумаба позволит сократить расходы Программы государственных гарантий в размере 58,3 млн руб. за первый год и 162,2 млн руб. через 3 года (16,13 % экономии в сравнении с исходными затратами соответственно). Снижение расходов при применении дупилумаба связано с меньшими затратами на курс терапии, сокращением затрат на госпитализацию и амбулаторное наблюдение пациентов [6, 60].

Учитывая разнообразность зарегистрированных в РФ иммунобиологических препаратов и их точечное воздействие на определённый этап механизма патогенеза БА, для эффективности применения данных лекарственных средств при назначении требуется проводить тщательную верификацию диагноза, определять фенотип БА у каждого конкретного пациента [74].

На сегодняшний день не существует рекомендаций, определяющих продолжительность терапии ГИБП, а данные клинических исследований, оценивающих сохранение эффектов после отмены ГИПБ, разноречивы. Так, в 2022 г. проведено исследование CLEAR, в котором сравнивали течение БА и использование ресурсов неотложной медицинской помощи у пациентов с ТБА, получавших ГИБП в течение минимум 12 месяцев регулярного лечения. Из 1859 включенных пациентов 1116 продолжили лечение ГИБП, 474 пациента были переключены на другой ГИБП в связи с недостаточной эффективностью и 269 пациентам было прекращено лечение по различным обстоятельствам. В течение 6 месяцев наблюдения пациенты, которые были переключены или прекратили терапию, имели большее количество обострений ТБА по сравнению с теми, кто продолжил терапию. У пациентов, продолжающих прием ГИБП, удалось снизить прием пероральных кортикостероидов, и значительно снизился уровень

использования ресурсов неотложной медицинской помощи, чем в группах, в которых заменили препарат или отменили вовсе. Эти данные свидетельствуют о важности правильного выбора исходного биологического препарата и продолжения терапии [10].

1.4. Роль АСИТ в лечении АБА и сопутствующих аллергических заболеваний

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – один из основных методов патогенетического лечения аллергических заболеваний, связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергии, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного больного [92].

Иммунный ответ в ходе проведения АСИТ включает ряд сложных механизмов. На его формирование влияют структурные особенности и доза аллергена, путь и время его воздействия, наличие стимуляторов врожденного иммунного ответа в аллергене и микросреде, а также генетическая предрасположенность организма-хозяина [18, 91, 100].

Эффективность АСИТ выражается в уменьшении или полном отсутствии клинических симптомов при естественной экспозиции аллергена. После проведения АСИТ отмечается уменьшение продолжительности обострения, снижение потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии. Проведение АСИТ позволяет предупредить трансформацию АР в БА, предупредить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента. АСИТ действует как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, приводит к торможению не только аллерген-специфической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности, проявляющейся повышением чувствительности к медиатору аллергии – гистамину. Под действием АСИТ происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, возникает генерация регулирующих Т-лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности,

которая характеризуется подавлением пролиферативного и цитокинового ответа в отношении виновных аллергенов [58, 65, 100].

Успешная иммунотерапия аллергии (АСИТ) характеризуется развитием клинической толерантности к аллергену, которая может уменьшаться со временем или сохраняться на длительный срок. Клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе развития клинической толерантности в ответ на АСИТ, обусловлены сложными взаимодействиями различных иммунных клеток, включая регуляторные Т-клетки (Tregs), регуляторные В-клетки (Bregs), дендритные клетки (DC), врожденные лимфоидные клетки (ILC) и эффекторные клетки [100].

В основе индукции периферической толерантности к аллергенам лежит увеличение количества регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), восстановление баланса между соотношением Th2 и Th1, индукция регуляторных В-лимфоцитов (Breg) и переключение секреции аллерген-специфических IgE на IgG4, снижение продукции цитокинов, характеризующих воспаление 2 типа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13), повышение продукции толерогенного ИЛ-10 и TGF- β , супрессия аллергического воспаления в тканях органов-мишеней и десенсибилизация к аллергену. АСИТ индуцирует развитие долгосрочной регуляторной Т-клеточной толерантности путем влияния на эпигенетические изменения (гипометилирование) в областях FOXP3, что клинически выражается в сохранении невосприимчивости к причинно-значимым аллергенам при естественной экспозиции в течение нескольких лет после окончания проведения АСИТ [98].

АСИТ сопряжена с определенным риском развития побочных реакций. В ходе проведения АСИТ в ответ на введение аллергена могут возникнуть нежелательные побочные эффекты в виде местных или системных реакций. В случае проведения инъекционных методов АСИТ риск системных реакций выше, чем при СЛИТ [4]. Системные реакции – это реакции, возникающие вне области введения аллергена, как правило, развивающиеся в течение нескольких минут после инъекции аллергена и в редких случаях – спустя 30 минут. Частота развития легкой и средней тяжести реакций не более 10 % при проведении АСИТ

ускоренным методом и существенно ниже при проведении АСИТ классическим методом. К тяжелым реакциям относят выраженный бронхоспазм, генерализованную крапивницу, отек гортани, анафилактический шок. Угрожающие жизни реакции требуют проведения интенсивной терапии и стационарного наблюдения. При возникновении системных реакций обязательным является пересмотр программы АСИТ для данного пациента, вплоть до отмены курса [4].

Частота развития системных побочных реакций зависит от степени сенсибилизации пациента и тяжести основного заболевания, чаще наблюдается у пациентов с БА [81].

Поскольку неконтролируемая БА является риском развития системных НЯ и в некоторых случаях явилась фактором развития фатальной анафилаксии, БА длительное время во многих странах рассматривалась как противопоказание к проведению АСИТ [22]. Появление СЛИТ с ее высоким уровнем безопасности позволили вернуть интерес к проведению АСИТ у пациентов с БА. Также был накоплен ограниченный опыт проведения ПКИТ у пациентов с легкой БА и контролируемой БА средней степени тяжести.

Несмотря на большую гетерогенность и не очень высокое методологическое качество исследований, результаты мета-анализов клинических исследований эффективности АСИТ при БА (1995, 2003, 2010 гг., включивших 20, 65 и 88 клинических исследований соответственно) показали уменьшение симптомов БА, сокращение потребности в противоастматической терапии, а также снижение специфической и неспецифической бронхиальной гиперреактивности в результате АСИТ по сравнению с плацебо. В отдельных исследованиях величина улучшения по сравнению с плацебо для ПКИТ и СЛИТ составляет в среднем 29–37 % (для оценки симптомов АР и БА) и 32–46 % (в снижении использования лекарств). По данным мета-анализов, СЛИТ проявляет преимущественно выраженный эффект по сравнению с плацебо на симптомы БА (–0,81–1,18) и на потребность в фармакотерапии (–0,88–1,63) [40, 41, 48].

Так называемый «спаринговый» эффект АСИТ и ИГКС, демонстрирующий противовоспалительное действие АСИТ при БА и возможность снижения дозы ИГКС после АСИТ, одними из первых доказали отечественные исследователи Б. А. Черняк, Е. О. Сукманская и И. И. Воржева в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании [7]. В исследование были включены пациенты со средне-тяжелой БА, использующие в качестве базисной терапии ИГКС (беклометазона дипропионат 800 мкг/сут), далее получали ПКИТ аллергенами клещей домашней пыли в течение 3 лет с оценкой возможности снижения дозы ИГКС. Так, в активной группе получавших ПКИТ КДП в 60 % случаев к завершению исследования (36 месяцев) удалось снизить и отменить ИГКС, тогда как в группе плацебо – лишь у 8 %. Поскольку все пациенты с БА в данном исследовании также имели симптомы АР и получали интраназальные ГКС в начале исследования, аналогичные эффекты можно было оценить и в отношении интраназальных ГКС у пациентов активной группы. Авторами отмечен выраженный клинический эффект АСИТ, проявившийся редукцией симптомов БА, снижением потребности в ДДБА, повышением ОФВ1 и снижением бронхиальной гиперреактивности. Иммунологические изменения характеризовались повышением уровня специфических IgG4 в группе, получавших АСИТ. Примечательно, что клинический эффект сохранялся спустя 12 месяцев после окончания АСИТ [7].

Аналогичные результаты были продемонстрированы в другом плацебо-контролируемом исследовании [20], где проведение ПКИТ КДП у пациентов средне-тяжелой персистирующей БА позволило снизить дозу ИГКС в среднем на 90 %. В исследовании S. Zielen et al. (2010) ПКИТ КДП у детей с БА в течение 8 месяцев позволило снизить среднюю суточную дозу ГКС на 50 % (по сравнению с плацебо) при сохранении контроля над симптомами БА [103].

С августа 2011 по апрель 2016 гг. в Европе было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, критерием включения в которое было наличие атопической БА с подтвержденной сенсibilизацией к клещам домашней пыли, недостаточно контролируемой при

регулярном приеме ИГКС. Всего было включено 834 взрослых пациента, они были разделены на 3 группы: пациенты из первой группы получали плацебо, пациенты из второй и третьей группы получали СЛИТ аллергенами клещей домашней пыли в различных дозах. В данном исследовании было продемонстрировано, что назначение СЛИТ КДП позволило улучшить контроль над симптомами БА, снизить тяжесть и число обострений, а также со временем снизить дозу ИГКС [102].

Результаты этих исследований изменили отношение к СЛИТ у пациентов с БА, что привело к включению СЛИТ КДП у пациентом с частично контролируемой БА в качестве дополнительного контролера [50].

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали положительный клинический эффект на симптомы БА и возможность снижения объема фармакотерапии (как поддерживающей, так и симптоматической) при сохраняющейся настороженности в отношении системных реакций у пациентов с неконтролируемой БА, особенно при проведении ПКИТ.

1.5. Сочетанное применение АСИТ и ГИБП

Сочетанное применение ГИБП и АСИТ представляется многообещающим направлением, позволяющим достичь контроля над симптомами у пациентов с тяжелым течением БА, повысить безопасность АСИТ [68, 86] и, возможно, за счет болезнь-модифицирующего эффекта АСИТ в перспективе отменить терапию ГИБП.

Первым препаратом, для которого была оценена возможность сочетанного применения с АСИТ, был омализумаб. В своих исследованиях J. Kueher (2002), C. Rolinck-Werninghaus (2004), T. Casale (2006) проводили АСИТ у пациентов с АР на фоне терапии омализумабом, отметив снижение частоты побочных реакций в ходе проведения АСИТ [28, 61, 89].

Так, J. Kueher провел рандомизированное двойное слепое исследование для оценки эффективности и безопасности лечения ПКИТ причинно-значимыми

аллергенами (аллерген пыльцы деревьев, аллергены пыльцы злаковых трав) в сочетании с иммунобиологической терапией препаратом омализумаб у пациентов с сезонным аллергическим ринитом. Всего был включен 221 пациент с АР, в дальнейшем пациенты были разделены на 4 группы: пациенты первой и второй группы получали ПКИТ аллергенами пыльцы березы, при этом пациенты первой группы получали вместо омализумаба плацебо, а во второй группе – омализумаб; пациенты третьей и четвертой группы получали ПКИТ аллергенами пыльцы злаковых трав, при этом пациенты третьей группы получали вместо омализумаба плацебо, а в четвертой группе – омализумаб. Терапия омализумабом или плацебо проводилась в течение 24 недель. Исследователь отметил, что анти-IgE терапия способствовала снижению побочных реакций в ходе проведения АСИТ. Также в группах сочетанного лечения отмечено более выраженное снижение симптомов в сезон пыления причинно-значимых аллергенов по сравнению с группами, получавших только АСИТ [61].

АСИТ является эффективным методом лечения аллергии у пациентов с реакциями на яд жалящих насекомых (ос, пчел), при этом риск развития анафилаксии в процессе данного лечения самый высокий (выше, чем при лечении респираторными аллергенами). Было опубликовано несколько клинических работ и отдельных случаев, в которых с целью снижения риска развития НЯ, АСИТ ядом перепончатокрылых насекомых проводилась на фоне терапии омализумабом. Во всех работах удалось завершить курс АСИТ без развития тяжелых НЯ [21, 53, 90, 97].

Один из первых опубликованных клинических случаев использования омализумаба при неконтролируемой БА с целью достижения контроля и последующего проведения АСИТ был описан в 2014 г. у 11-летнего пациента. Исходно ребенок имел тяжелую атопическую БА в сочетании с АР, с неполным контролем на фоне базисной терапии высокодозными ИГКС в сочетании с ДДБА и монтелукастом, с частыми (более двух) обострений БА в год, требовавших применения сГКС. При аллергологическом обследовании была выявлена поливалентная сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли, аллергенам

пыльцы деревьев и злаковых трав, а также плесневым аллергенам с очень высокой степенью чувствительности. На фоне указанной выше базисной терапии была инициирована АСИТ подкожным методом аллергенами смеси клещей домашней пыли (Derp1 50 % и Derp2 50 %). На начальном этапе иммунотерапии развилась анафилаксия, потребовавшая введения эпинефрина, и АСИТ была прервана. С течением времени состояние пациента ухудшалось, отмечалось снижение показателей ОФВ1. Пациенту был назначен омализумаб 300 мг 1 раз каждые 4 недели. Через 16 недель отмечено улучшение контроля БА, и еще через 8 недель был вновь инициирован АСИТ. На фоне продолжающейся терапии омализумабом курс АСИТ был успешно проведен до конца без местных и системных реакций [95].

Появление новых молекул для ГИБТ послужило поводом для проведения клинических исследований их сочетанного применения с АСИТ.

Так, в Лондоне в 2015 г. было проведено исследование с использованием иммунобиологического препарата дектрекумаб (не зарегистрирован в РФ для лечения БА) компании «Новартис», действием которого является ингибирование ИЛ-4. Целью данного исследования было оценить индукцию устойчивой толерантности к аллергену при сочетании препарата анти-ИЛ-4 с курсом АСИТ аллергенами пыльцы сорных трав. В исследование были включены 37 взрослых пациентов с подтвержденным сезонным АР, их разделили на 3 группы. Пациенты первой группы получали комбинированное лечение (дектрекумаб + АСИТ), пациенты второй группы получали комбинированную терапию (плацебо + АСИТ), пациенты третьей группы получали (плацебо + плацебо). В течение 13 недель пациенты получали лечение в соответствии с требованием своей группы. Серьезных НЯ не было зарегистрировано во всем периоде наблюдения. Было показано, что проведение АСИТ приводит к устойчивым изменениям (снижению) продукции ИЛ-4, при этом добавление анти-ИЛ-4 не сыграло существенной роли ни в дополнительных иммунологических изменениях, ни в клиническом ответе [31].

Относительно дупилумаба в мировой литературе нет данных о сочетанном применении АСИТ у пациентов с БА. Имеются ограниченные публикации о комбинированном проведении терапии дупилумаба и АСИТ у пациентов с АР и АтД, соответственно, оценивали только контроль над симптомами данных заболеваний.

В марте 2025 г. опубликованы результаты китайского исследования комбинированного лечения СЛИТ клещами домашней пыли и дупилумабом у пациентов с АтД. Всего было включено 77 пациентов с АтД, 39 из них в группе СЛИТ, 19 пациентов в группе терапии получавших дупилумаб и 19 пациентов получали комбинированное лечение дупилумабом и СЛИТ. Баллы индекса SCORAD, оценивающие выраженность кожного процесса, значительно уменьшились во всех исследуемых группах через 6 месяцев. В группе, получавшей только СЛИТ, не отмечено динамики в уровнях общего и специфического IgE к аллергенам клещей домашней пыли, но в группах с использованием дупилумаба выявлено статистически значимое снижение. Также отмечено значимое увеличение уровней IgG4 против основных компонентов клещей Der p1 и Der p23 в группе АСИТ и группе комбинированного лечения. Уровни цитокинов в сыворотке не показали значительных изменений, за исключением снижения CCL17 в группе пациентов получавших дупилумаб. Соотношения Th1/Th2 и Th17/Th2 увеличились после лечения дупилумаба. АСИТ, дупилумаб и их комбинация улучшили клинические симптомы и качество жизни у пациентов с АтД. Исследователи отметили, что СЛИТ способствовала выработке аллерген-специфических IgG4, в то время как дупилумаб модулировал реакции Т-клеток, а также снижал синтез аллерген-специфических IgE. Сочетание АСИТ и дупилумаба показало изменения иммунологических параметров, характерные для обоих методов лечения, но статистически достоверных различий в клинических исходах отмечено не было [67].

В исследовании J. Corren с соавторами не отмечено положительного влияния в отношении симптомов АР при добавлении дупилумаба к АСИТ. Надо отметить, что пациенты, включенные в протокол, не отличались тяжелым

течением АР. В тоже время авторы отметили, что в группе, получавших дупилумаб, пациенты быстрее достигли желаемой дозы и меньше отмечали развитие побочных реакций в ходе проведения АСИТ. Так, у пациентов, получавших комплексное лечение АСИТ и дупилумаб, зарегистрировано меньше НЯ (7,7 %), потребовавших введения адреналина, по сравнению с группой получавших только АСИТ (19,2 %). Большинство случаев преждевременного исключения из исследования были связаны с выраженными НЯ в ходе проведения АСИТ в группе монотерапии. В ходе исследования зарегистрировано, что дупилумаб в качестве дополнения к АСИТ приводил к значительному снижению уровня sIgE [35].

В 2023 г. D. Larson с соавторами в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценили совместное применение генно-инженерного препарата тезепелумаб и АСИТ у взрослых пациентов, страдающих АР, обусловленным эпидермальной аллергией. В исследовании приняли участие 121 взрослый пациент, которые были рандомизированы в 4 группы: все пациенты получали инъекции тезепелумаба 700 мг или плацебо внутривенно за 1–3 дня до введения аллергена 1 раз в 4 недели на протяжении 48 недель, параллельно с этим все пациенты получали ПКИТ аллергенами кошки или плацебо в течение первых 12 недель 1 раз в неделю (фаза наращивания дозы) и далее введение поддерживающих доз 1 раз в 4 недели на протяжении 48 недель (первая группа – тезепелумаб + ПКИТ кошка, вторая группа – тезепелумаб + ПКИТ плацебо, третья группа – плацебо + ПКИТ кошка, четвертая группа – двойное плацебо). Эффективность терапии оценивали по выраженности клинических симптомов с помощью опросников TNSS. Исследователи отметили более выраженные клинические исходы в группе комбинированной терапии (тезепелумаб + АСИТ) со статистически достоверной разницей к 52 неделе от начала терапии, с сохранением эффектов в периоде последующего наблюдения до 104 недели, что свидетельствует о длительном сохранении толерантности [37].

Исследований по сочетанному применению дупилумаба и АСИТ у пациентов с тяжелой БА не проводилось.

1.6. Заключение

Применение моноклональных антител открыло новую эру в терапии пациентов с тяжелой БА, позволяя снижать количество обострений, необходимость применения системных ГКС и минимизировать риски осложнений стероидной терапии. При этом на сегодняшний день не существует рекомендаций, определяющих продолжительность терапии ГИБП, а данные клинических исследований, оценивающих сохранение эффектов после отмены ГИБП, разноречивы, но преимущественно свидетельствуют об ухудшении контроля на фоне отмены ГИБП. АСИТ представляет собой патогенетический метод лечения аллергических заболеваний с болезнью-модифицирующим эффектом, потенциально способным улучшить течение БА, сохраняющим эффекты на долгие годы даже после прекращения введения аллергенов. Атопический фенотип является преобладающим среди пациентов с ТБА, но проблема проведения АСИТ у данной категории пациентов заключается в том, что достижение контроля ТБА представляет сложность, а неконтролируемая БА является противопоказанием для АСИТ. Достижение контроля у этих пациентов возможно с помощью назначения ГИБП, при этом в литературе имеется ограниченное количество публикаций по сочетанному применению АСИТ и ГИБП, особенно у пациентов с ТБА. Большинство проведенных исследований посвящено изучению сочетанного применения омализумаба и АСИТ, в основном при аллергическом рините.

Таким образом, изучение эффективности и безопасности проведения АСИТ в сочетании с иммунобиологической терапией препаратом дупилумаб у пациентов, страдающих ТБА, представляет собой актуальную тему, которая легла в основу данной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование являлось проспективным одноцентровым открытым интервенционным сравнительным в параллельных группах.

В первую очередь, учитывая отсутствие рекомендаций по проведению сочетанного применения АСИТ и ГИБП у пациентов с ТБА, был разработан протокол проведения комбинированной терапии дупилумабом и АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом для пациентов со средне-тяжелой и тяжелой атопической БА (Приложение 1).

Исследование проводилось на базе отделения «Бронхиальной астмы» клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Протокол настоящего исследования был одобрен Комитетом по этике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (протокол № 11 от 25.11.2019 г.). Участие в исследовании являлось добровольным, где набор пациентов проводился как на амбулаторном приеме, так и в условиях стационара. В соответствии с Хельсинской декларацией до включения в исследование пациенты должны были дать свое устное и письменное согласие на участие (форма информации для больного и информированного согласия).

Формирование групп осуществлялось на основании разработанных критериев включения / невключения. Критерии предварительно были разработаны с учетом нормативной документации:

– ОСТ 420511-99 Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации;

– Федеральный закон от 12.04.2010 № 6-ФЗ1 «Об обращении лекарственных средств»;

– протокол клинических исследований и другими действующими нормативными документами.

В исследовании приняли участие 60 пациентов с неконтролируемой средне-тяжелой и тяжелой БА, соответствующих критериям включения и не имеющих

критериев невключения. Диагноз и степень тяжести БА устанавливались в соответствии с критериями GINA 2019 [69].

Критерии включения пациентов в исследование:

- подписанное информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- мужчины и женщины любой расовой принадлежности;
- возраст от 18 до 75 лет;
-
- пациенты с историей атопической БА средне-тяжелого и тяжелого течения не менее 2 лет;
- отсутствие контроля над симптомами БА:
- данные опросника Asthma Control Questionary-6 (ACQ-5) $\geq 1,5$ балла;
- наличие не менее 1 и не более 3 обострений БА за предшествующие 12 месяцев, приведших к применению сГКС продолжительностью не менее 3 дней;
- объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) при проведении спирометрии (при соблюдении отмывочного периода после применения бронхолитических средств) менее 80 % от должных величин;
- способность к адекватному сотрудничеству в процессе исследования;
- пациенты, ранее не получавшие терапию моноклональными антителами в течение как минимум предшествующих 3 лет;
- пациенты, в течение как минимум предшествующих 5 лет не получавшие АСИТ.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата;
- исходный уровень эозинофилии в периферической крови более 1500 кл. / мкл;
- беременность и период грудного вскармливания;

- острые интеркуррентные инфекционные заболевания (респираторные заболевания, ангина, пневмония и др.);
- обострение хронических инфекционных заболеваний (туберкулеза, сифилиса, бруцеллеза и др.);
- СПИД;
- наличие декомпенсированных заболеваний внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, почек, крови, органов сердечно-сосудистой и эндокринной систем);
- системные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, дерматомиозит и др.) в активной стадии;
- тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- в анамнезе – анафилактический шок при проведении подкожной аллерген-специфической иммунотерапии;
- злокачественные образования и болезни крови в активной стадии;
- психические заболевания, при которых невозможен контакт с пациентом;
- любые состояния, при которых возможны осложнения при использовании эпинефрина;
- терапия неселективными β -блокаторами.

После подписания информированного согласия на участие в исследовании всем добровольцам проводилось скрининговое обследование.

На этапе скрининга всем пациентам проводилось общеклиническое и физикальное обследование, определение уровня общего IgE в сыворотке крови, аллергологическое обследование (определение специфических IgE к респираторным аллергенам в сыворотке крови, Phadia ImmunoCAP, постановка кожных тестов с водно-солевыми экстрактами аллергенов). Контроль над симптомами оценивался с помощью результатов опросника ACQ-6, исследования функции внешнего дыхания (ФВД).

После оценки результатов обследования и при соответствии критериев включения / невключения пациенты были случайным образом рандомизированы в 3 группы по 20 добровольцев в каждой группе. Все участники исследования в

течение всего периода наблюдения получали стандартную терапию в соответствии с тяжестью течения БА IV–V степенями по GINA, исключая АСИТ и ГИБП.

На этапе скрининга со всеми пациентами проводилась работа над исключением ошибок техники использования ингаляционных устройств, улучшением комплаенса, рассматривалась необходимость увеличения объема или изменения базисной терапии.

Группа 1 (СТ+АСИТ+ДУПИ): пациентам в течении 3 месяцев проведен кратковременный курс иммунобиологической терапии дупилумабом в соответствии с инструкцией. Через 12–14 недель при достижении контроля БА был инициирован курс АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом.

Группа 2 (СТ+АСИТ): достижение контроля осуществлялось с помощью стандартной терапии IV–V ступени GINA без проведения иммунобиологической терапии. В случае достижения контроля через 12–14 недель пациентам был начат курс АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом.

Группа 3 (СТ): достижение контроля осуществлялось с помощью стандартной терапии IV–V ступени GINA без проведения иммунобиологической терапии и без проведения курса АСИТ (рисунок 1).



Примечание: СТ+АСИТ+ДУПИ – первая группа, получавшая стандартную терапию, АСИТ и дупилумаб; СТ+АСИТ – вторая группа, получавшая стандартную терапию и АСИТ; СТ – третья группа находившаяся на стандартной терапии

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Процедуры исследования:

1. Скрининг (до 2 недель).
2. Первый лечебный период (12 недель от 2 до 14 недели).
3. Второй лечебный период (2 недели от 14 до 16 недели).
4. Период последующего наблюдения (24 недели от 16 до 52 недели).

Первый лечебный период для пациентов первой группы (СТ+АСИТ+ДУПИ) (V1–V6) продолжался 12 недель, в течение которых каждый пациент получил 6 инъекций дупилумаба в соответствии с инструкцией. Во время второго лечебного периода для пациентов первой группы (V7–V21) был проведен курс АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом (введение одного или двух смесей причинно-значимых аллергенов 2–3 раза в день, на курс 30 инъекций каждого аллергена) с продолжающимся введением дупилумаба с интервалом 1 раз в 2 недели. В ходе визитов периода последующего наблюдения (через 2 недели после окончания

терапии – V22, через 10 ± 2 недель после окончания терапии (V23) и через 24 ± 2 недели после окончания терапии V24) проводилась оценка контроля БА и необходимость коррекции базисной терапии.

В первый лечебный период для пациентов второй группы была скорректирована стандартная базисная терапия. В случае достижения контроля над симптомами БА пациентам из группы сравнения (СТ+АСИТ) проведен курс АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом без применения иммунобиологической терапии (введение одной или двух смесей причинно-значимых аллергенов 2–3 раза в день, на курс 30 инъекций каждого аллергена) с периодом последующего наблюдения (через 2 недели после окончания терапии, через 10 ± 2 недель после окончания терапии и через 24 ± 2 недели после окончания терапии).

Пациенты третьей группы получали лечение в соответствии с IV–V степенью по GINA, исключая АСИТ и ГИБП.

Критерии оценки эффективности лечения. Критериями оценки достижения и поддержания контроля явилась динамика результатов, полученных с помощью субъективных (заполнения опросников Asthma Control Questionnaire-6, ACQ-6 и Asthma Questionnaire Quality of Life, AQLQ) и объективных методов (физикальный осмотр, включая аускультацию, исследование функции внешнего дыхания); оценка объема фармакологической нагрузки (возможность уменьшения объема базисной терапии при достижении контроля или, наоборот, необходимость назначения дополнительного контролера), количество обострений БА, использование ресурсов здравоохранения в начале исследования и в контрольных точках (через 12 недель и 52 недели после начала исследования). Достижением контроля над симптомами БА считался результат опросника ACQ-6 менее 0,75 балла и показатель ОФВ1 при выполнении спирометрии более 70 % от должных величин.

Опросник ACQ-6 (Asthma Control Questionnaire-6) предназначен для оценки контроля у пациентов с БА. Он состоит из 6 вопросов о частоте и степени выраженности симптомов астмы за последнюю неделю, а также потребности в

симптоматических (бронхолитических) препаратах; выраженность симптомов оценивают в баллах от 0 (не беспокоит, дополнительной потребности в бронхолитических средствах нет) до 6 баллов (максимально выраженные проявления, потребность в дополнительных ингаляциях 16 и более в сутки). Таким образом, общий индекс по опроснику ACQ-6 может варьировать от 0 (полностью контролируемая астма) до 6 баллов (абсолютно неконтролируемая астма). Значение ACQ-6 менее 0,75 балла достоверно свидетельствует о хорошем контроле бронхиальной астмы, а ACQ-6 более 1,5 говорит о неконтролируемом течении заболевания (Приложение 2).

Опросник по качеству жизни Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), разработанный E. F. Juniper в 1992 г., относится к разряду специальных инструментов для оценки влияния астмы на качество жизни (КЖ) (Приложение 3). Наиболее распространены две формы заполнения: самостоятельно пациентом и врачом посредством интервьюирования. Оптимальное время для самостоятельного заполнения – 15 минут, для интервьюирования – 25–30 минут. Опросник содержит 32 вопроса, сгруппированных в 4 блока, затрагивающих наиболее значимые для пациентов БА области жизни (симптомы, ограничение активности, эмоциональная сфера, влияние окружающей среды). В зависимости от того, насколько часто в течение последних двух недель пациент испытывал те или иные симптомы из-за БА, проводилась оценка в баллах по шкале Ликерта от 1 (все время) до 7 (никогда). Показатели по каждому разделу получали путем вычисления среднего значения (min – 1 балл; max – 7 баллов). Вычислялся суммарный показатель КЖ, как среднее значение показателей по всем разделам. Количество баллов прямо пропорционально КЖ, то есть, чем больше баллов, тем выше КЖ [57].

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось по стандартам Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS) / Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) с использованием портативного спирометра (спирометр Schiller SP-1, Switzerland), отражающие следующие показатели: ЖЕЛ – жизненная емкость

легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду, Индекс Тиффно, ПОС – пиковая объемная скорость, МСЭП – максимальная скорость экспираторного потока. Перед проведением исследования пациентам сообщалось о следующих условиях проведения спирометрии: до проведения пробы в течение 6 часов исключалось применение бронходилататоров короткого действия и в течение 24 часов – пролонгированного действия. Измерение показателей ФВД выполнялось в положении сидя. При оценке полученных данных и сравнении должными величинами учитывался пол, рост, масса тела пациента, расовая принадлежность. Пробу производили путем выполнения форсированного выдоха, а в расчёт принимались самые высокие показатели, которые были получены в одну из трех попыток. Важной характеристикой при оценке состояния пациента с БА является степень бронхиальной обструкции, выявляемой при исследовании функции внешнего дыхания (нормой считаются показатели ОФВ1 выше 80 % от должных величин, при снижении показателей ОФВ1 в диапазоне от 70–79 % от должных величин регистрируется обструкция легкой степени, при ОФВ1 60–69 % от должных величин обструкция умеренной степени тяжести, при ОФВ1 50–59 % от должных величин обструкция средней степени тяжести, при ОФВ1 36–49 % от должных величин тяжелая степень обструкции, при показателях ОФВ1 ниже 35 % от должных величин регистрируется крайне тяжелая степень бронхиальной обструкции).

Оценка обострений БА за наблюдаемый период. Обострение БА определялось как ухудшение астмы, характеризующееся усилением симптомов, ухудшением показателей внешнего дыхания, увеличением потребности использования ингаляционных бронхолитиков быстрого действия, признаков тахипноэ и тахикардии, снижения насыщения крови кислородом и необходимостью назначения сГКС не менее трех дней подряд или не менее, чем двукратное повышение объема сГКС терапии для пациентов, постоянно получавших оральные кортикостероиды.

Оценка влияния сопутствующих заболеваний на качество жизни.

Поскольку все пациенты имели сопутствующую патологию, такую как АР и/или ПРС, и/или АтД, в ходе исследования оценивали контроль этих заболеваний с учётом жалоб, объективного осмотра, а также с помощью заполнения опросников оценки качества жизни в соответствии с нозологической формой заболевания. Так, учитывали результаты заполнения опросника Total Nasal Symptom Score (TNSS) – для пациентов с аллергическим ринитом (АР), опросника Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) – для пациентов, страдающих полипозным риносинуситом (ПРС), опросника для оценки индекса качества жизни у пациентов с дерматитом Dermatology Life Quality Index (DLQI) – у пациентов с сопутствующим атопическим дерматитом (АтД) [43, 45, 47].

TNSS – это опросник, используемый для оценки симптомов, у пациентов с аллергическим ринитом (Приложение 4). Он состоит из 4 вопросов, которые оценивают наличие заложенности носа, чихание, наличие выделений из носа и зуд в носу. Каждый симптом оценивается в баллах от 0 до 3, где 0 баллов – жалоб нет, 1 балл (легкая степень) – любой симптом, который присутствует, но не особенно раздражает, 2 балла (умеренная степень) – любой раздражающий симптом, не нарушающий повседневную деятельность и сон, 3 балла (тяжелая степень) – любой симптом, мешающий повседневной деятельности или тревожащий во время сна. Высчитывают средний общий балл, который может варьировать в диапазоне от 0 до 3. Общий балл опросника позволяет определить степень наличия назальных симптомов у пациента. Чем выше балл, тем сильнее выраженность симптомов [43].

Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) – это опросник, используемый для оценки симптомов и качества жизни у пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей, такими как хронический ринит, синусит и полипозный ринит (Приложение 5). Он состоит из 22 вопросов, которые оценивают частоту и тяжесть симптомов – заложенность носа, насморк, постоянное чувство усталости и боли в голове. Ответы на вопросы оцениваются по 5-балльной шкале, и общий балл опросника позволяет определить степень тяжести заболевания и его влияние

на качество жизни пациента. Чем выше балл, тем хуже состояние здоровья и качество жизни пациента (min – 0 баллов; max – 110 баллов) [45].

Dermatology Life Quality Index (DLQI) – это опросник, используемый для оценки влияния кожных заболеваний на качество жизни пациента (Приложение 6). Он состоит из 10 вопросов, которые оценивают физические и эмоциональные аспекты жизни, такие как зуд, боль, неудобства, социальную жизнь и самооценку. Ответы на вопросы оцениваются в баллах от 0 (не беспокоит) до 3 (максимально выражены), а общий балл опросника позволяет определить степень воздействия кожного заболевания на качество жизни пациента. Чем выше балл, тем хуже состояние здоровья и качество жизни пациента (min – 0 баллов; max – 30 баллов) [47].

Оценка нежелательных явлений. За нежелательное явление (НЯ) принималось любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, развившееся в ходе исследования с момента подписания информированного согласия, независимо от причинно-следственной связи (с оценкой вероятности связи НЯ с диагностическими и лечебными процедурами исследования).

Аллергологические методы обследования. Для подтверждения сенсibilизации пациентам проводилось кожное тестирование с использованием водно-солевых экстрактов диагностических аллергенов и определение уровня специфических IgE в сыворотке крови. При кожном тестировании использовали водно-солевые растворы аллергенов компании АО «Биомед» им. И. И. Мечникова: аллерген из домашней пыли, библиотечной пыли, аллерген пера подушек, аллерген эпидермальный из шерсти кошки и собаки, аллерген *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, которые имели концентрацию 10000 ± 2500 PNU/мл. Также использовались водно-солевые растворы аллергенов АО «НПО» Микроген: микст-аллерген из пыльцы деревьев, луговых и сорных трав, которые имели концентрацию 10000 PNU/мл. Помимо водно-солевых растворов аллергенов использовалась тест-контрольная жидкость компании АО «НПО» Микроген и раствор гистамина 0,1 % компании ТОО «Бурли».

Определение уровня аллерген-специфических IgE антител в сыворотке крови проводилось с помощью тест-системы Phadia ImmunoCAP® с основными группами экстрактов аллергенов (смесь домашней пыли (hx2), смесь эпидермальных аллергенов (ex1), смесь пыльцы деревьев (tx9), смесь пыльцы злаковых трав (gx1), смесь пыльцы сорных трав (wx5)). Отчет по тесту выглядел как количественный результат и считался позитивным при значении ≥ 0.3 kU/l.

Клинически значимую сенсibilизацию определяли по наличию четкого анамнеза связи обострений и контактом с аллергеном, и подтвержденной сенсibilизации (положительные результаты кожных проб или уровень специфических IgE > 2 класса (> 0,7 кМЕ/л для ИФА Phadia) к исследуемым аллергенам.

Препарат Дупилумаб. Дупилумаб является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом (IgG4), которое блокирует передачу сигналов интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-13 (ИЛ-13) путем специфического связывания с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13. Проводилась терапия согласно инструкции: начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг) подкожно, далее по 300 мг подкожно каждые 2 недели [104].

АСИТ ускоренным методом водно-солевыми аллергенами. Ускоренный подкожный метод АСИТ разработан Ю. А. Порошиной с соавторами в 1988 г. [3] и состоит из этапа наращивания дозы отечественными водно-солевыми экстрактами аллергенов в условиях стационара. Курс состоит из 30 инъекций, начальная доза аллергена – 10^{-6} 0,2 мл, что соответствует 0,002 PNU (единиц белкового азота), конечная доза аллергена – 10^{-1} 1,0 мл, что соответствует 1000 PNU; предполагается введение аллергена по протоколу постепенного наращивания дозы 3 раза в день (таблица 1). В данном исследовании на этапе достижения максимальной терапевтической дозы пациенты получали инъекции водно-солевых аллергенов 2–3 раза в день с интервалом в 2 часа. С учетом индивидуальной переносимости лечения кратность инъекций могла быть сокращена до 1 в день или 1 через день [3].

Таблица 1 – Примерная схема ускоренной АСИТ аллергенами на этапе достижения максимальной терапевтической дозы (по Ю. А. Порошиной и соавт., 1988 г.)

День лечения	№ инъекции	Разведение аллергена	Доза в мл	PNU в дозе
1	1	1:1000000	0,2	0,002
	2		0,4	0,004
	3		0,8	0,008
2	4	1:100000	0,2	0,02
	5		0,4	0,04
	6		0,8	0,08
3	7	1:10000	0,2	0,2
	8		0,4	0,4
	9		0,8	0,8
4	10	1:1000	0,2	2
	11		0,4	4
	12		0,8	8
5	13	1:100	0,2	20
	14		0,3	30
	15		0,4	40
6	16	1:100	0,5	50
	17		0,6	60
	18		0,7	70
7	19	1:100	0,8	80
	20	1:10	0,9	90
	21		0,1	100
8	22	1:10	0,2	200
	23		0,3	300
	24		0,4	400
9	25	1:10	0,5	500
	26		0,6	600
	27		0,7	700
10	28	1:10	0,8	800
	29		0,9	900
	30		1,0	1000

Статистическая обработка полученных данных. Статистический анализ фактических данных проводили при помощи пакета статистических программ Statistica 12.0. Данные приводили в виде «среднее арифметическое» \pm «стандартное отклонение» $[M \pm \sigma]$.

Статистическую значимость различий определяли с помощью непараметрического критерия – U-тест Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Статистический анализ фактических данных проводили при помощи пакета статистических программ Graphpad prism 9.0. На основании W-критерия Шапиро – Уилка проверялась нормальность распределения представленных групп, в ходе анализа было получено, что большинство показателей в каждой группе не подчиняется нормальному распределению. Поэтому данные приводили в виде «медиана» и «верхний и нижний квартиль» (Me [Q_{25%};Q_{75%}]).

Сравнение независимых групп проводилось с помощью H-критерия Краскела – Уоллиса для оценки значимой межгрупповой изменчивости более чем в двух группах, а дальнейшее сравнение между группами проводилось с помощью U-критерия Манна – Уитни, различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Разработка протокола проведения сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом для пациентов со средне-тяжелой и тяжелой атопической БА

Поскольку ранее не существовало рекомендаций по проведению сочетанного применения АСИТ и ГИБП у пациентов с ТБА, первоначально мы разработали Протокол проведения сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом для пациентов со средне-тяжелой и тяжелой атопической БА (Приложение 1).

Показанием для проведения курса АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом на фоне проведения ГИБП является наличие атопического генеза заболевания. Для этого доступными методами диагностики (лабораторная диагностика – определение уровня специфических IgE к респираторным аллергенам, кожное тестирование (при отсутствии противопоказаний) подтверждается наличие сенсibilизации. Если планируется проведение АСИТ сублингвальными аллергенами или аллергоидами, способ определения сенсibilизации (с помощью лабораторной диагностики или кожного тестирования) не имеет значения (при совпадении анамнестических данных и результатов обследования), но для последующего проведения АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов и приготовления индивидуальной смеси лечебного аллергена обязательно проведение кожного тестирования. Здесь также имеются нюансы в виде противопоказания к постановке кожных тестов у пациентов с неконтролируемой ТБА. В данном случае для подтверждения атопического генеза заболевания и определения потенциальной возможности проведения АСИТ возможно проведение лабораторного обследования (исследование уровня специфических IgE) при условии последующей постановки кожных тестов при достижении контроля БА. Согласно литературным данным, на результаты кожного тестирования влияет лечение омализумабом (снижает

чувствительность, возможен ложно-отрицательный результат), но для дупилумаба такого действия выявлено не было.

Результаты аллергологического тестирования сопоставляются с данными анамнеза для определения клинической значимости выявленной сенсibilизации. Клинически значимой сенсibilизацией (аллергией) принято считать наличие клинических проявлений, соответствующих выявленной сенсibilизации, что может выражаться в чёткой связи обострения заболевания с контактом с причинно-значимым аллергеном (например, сезонные обострения, соответствующие региональному календарю пыления причинно-значимых растений для пыльцевой сенсibilизации). В данном контексте бывает сложно выделить вклад бытовой сенсibilизации в генез ТБА, здесь можно ориентироваться на данные ухудшения состояния при массивном контакте с домашней пылью или эффект элиминации (который, соответственно, не будет полным у пациентов с ТБА, но можно выявить тенденцию к улучшению состояния и принимать во внимание улучшение течения такого сопутствующего заболевания, как АР). Наличие выраженной сенсibilизации (высокий класс чувствительности по результатам лабораторной диагностики или резко положительные кожные пробы) к бытовым аллергенам (домашней пыли и/или клещей домашней пыли) следует расценивать как критерий клинически значимой сенсibilизации у пациентов с ТБА.

Определение степени контроля БА проводится с использованием опросника (АСQ-6, значение общего индекса более 1,5 баллов говорит о неконтролируемом течении заболевания) и результатов спирометрии (снижение ОФВ1 менее 70 % является противопоказанием для проведения АСИТ), данных объективного осмотра с учетом оценки количества обострений, потребовавших госпитализации и приема сГКС за предшествующие 12 месяцев.

Еще одним важным критерием оценки рисков осложнений при проведении АСИТ у пациентов с БА стоит рассматривать количество тяжелых обострений, потребовавших применения сГКС и госпитализации (за предшествующие 12 месяцев). Так, высокая частота (более 2 тяжелых обострений за год) скорее будет

свидетельствовать о крайне тяжелом течении (возможно, гормонозависимой БА), и даже при назначении ГИБП эти пациенты будут сохранять потенциально очень высокий риск развития анафилаксии в ходе проведения АСИТ.

Для исключения иных (кроме неконтролируемой ТБА) противопоказаний для проведения АСИТ анализируют данные собранного анамнеза (наличие сопутствующих заболеваний и состояний при которых противопоказано проведение АСИТ), результаты физикального и клинико-лабораторного обследования. Объем обследования стандартно включает клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, скрининговый набор исследований госпитального комплекса, ЭКГ и может быть расширен с учетом сопутствующей патологии.

При выявлении вероятных причин отсутствия контроля БА (недостаточный объем базисной терапии, плохой комплаенс пациента, неправильное выполнение техники ингаляции) проводится работа для исключения ошибок, корректировка назначенной терапии с последующей оценкой контроля над симптомами БА.

При недостаточном контроле БА на фоне стандартной базисной противоастматической терапии и отсутствии противопоказаний к назначению дупилумаба (повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата, а также повышенное количество эозинофилов периферической крови – более 1500 кл. / мкл) рекомендовано начать лечение дупилумабом в режиме согласно инструкции: начальная доза препарата составляет 600 мг (2 инъекции по 300 мг), затем – 300 мг каждые 2 недели.

Через 3 месяца от начала лечения дупилумабом вновь оценивают степень контроля над симптомами БА с помощью опросника АСQ-6 с учетом показателей спирометрии, данных объективного осмотра (удовлетворительной аускультативной картине). Также важным критерием для возможного старта АСИТ должно быть отсутствие обострений в течение последних 3 месяцев (от инициации дупилумаба). Данный промежуток времени подобран, учитывая рекомендации, опубликованные в международных и российских согласительных документах по лечению БА, согласно которым оценка контроля над симптомами

БА на фоне любой противоастматической терапии производится через 3 месяца регулярного приема препарата.

При отсутствии контроля над симптомами БА курс АСИТ противопоказан и рекомендовано продолжить курс проведения ГИБП в течение 6 месяцев, при отсутствии контроля БА по прошествии 6 месяцев рекомендовано пересмотреть назначенную терапию (возможна смена ГИБП).

При достижении контроля над симптомами БА рекомендовано инициировать курс АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом на фоне продолжающегося введения ГИБП (с учетом результатов кожного тестирования, сопоставления с данными анамнеза, определения клинически значимых аллергенов, готовятся индивидуальные разведения лечебных аллергенов водно-солевых экстрактов).

Ускоренная схема АСИТ проводится в условиях стационара, согласно протоколу, разработанному в 1988 г. Ю. А. Порошиной. Схема лечения разработана для применения водно-солевых экстрактов аллергенов, курс состоит из 30 инъекций, введение аллергена по протоколу постепенного наращивания дозы 3 раза в день с интервалом в 2 часа, начальная доза аллергена – 10^{-6} 0,2 мл, что соответствует 0,002 PNU (единиц белкового азота), конечная доза аллергена – 10^{-1} 1,0 мл, что соответствует 1000 PNU. При развитии НЯ прокол допускает индивидуальный режим лечения пациента с учетом необходимости достижения в итоге целевой дозы причинно-значимого аллергена.

При проведении курса АСИТ необходимо постоянное наблюдение за пациентом, регулярно оценивать контроль над симптомами БА при помощи опросника АСQ, результатов спирометрии и данных объективного осмотра. При ухудшении контроля над симптомами следует пересмотреть протокол АСИТ (приостановить АСИТ до стабилизации состояния, при возвращении к протоколу возможно повторить предыдущую дозу или отступить на несколько шагов назад, изменить режим терапии в плане сокращения количества инъекций в сутки и увеличения интервалов между инъекциями). В случае стойкой утраты контроля

или развития серьезных нежелательных явлений курс АСИТ должен быть прерван.

В случае проведения курса АСИТ введение дупилумаба продолжается каждые 2 недели до завершения курса АСИТ. Таким образом, средний курс лечения дупилумабом составляет 4 месяца. По достижении целевой дозы аллергена (10^{-1} 1,0 мл) курс АСИТ завершают.

3.2. Характеристика групп пациентов

В исследовании приняли участие 60 добровольцев мужского и женского пола старше 18 лет (средний возраст составил 43,1 [19,0; 60,0] лет) с анамнезом атопической БА средне-тяжелого и тяжелого течения (IV–V стадия GINA) не менее 2 лет (в среднем продолжительность анамнеза заболевания составила 24,4 [4,0; 42,0] лет), получавших высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА в качестве базисной терапии, при этом характеризующихся отсутствием или неполным контролем над симптомами астмы (АСQ-6 3,23 [2,4; 4,2] балла, ОФВ1 57,5 [45,2; 67,8] % от должных величин). Все пациенты имели не менее двух обострений астмы за прошедший год, потребовавших применения сГКС курсами более трех дней (таблица 2).

Пациенты были рандомизированы случайным образом на 3 группы по 10 человек в каждой. Статистически значимого различия по тяжести течения заболевания, по демографическим характеристикам, по количеству обострений и наличию сопутствующих патологии выявлено не было (таблицы 2, 3).

Таблица 2 – Демографические и клинические характеристики участников исследования, n=60

Характеристики	СТ+АСИТ+ДУПИ	СТ+АСИТ	СТ
1	2	3	4
Количество субъектов	20	20	20
Пол (женщины/ мужчины, n, %)	8/12 (40,0 %/60,0 %)	12/8 (60,0 %/40,0 %)	12/8 (60,0 %/40,0 %)

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
Возраст, лет	40,2 [19,0; 60,0]	39,8 [29,0; 60,0]	43,3 [23,0; 54,0]
Продолжительность анамнеза БА, лет	20,2 [4,0; 46,0]	17,6 [5,0; 38,0]	23,1 [5,0; 39,0]
Количество тяжелых обострений БА в течение предшествующих 12 месяцев			
2 обострения	8 (80 %)	9 (90 %)	8 (80 %)
3 обострения	2 (20 %)	1 (10 %)	2 (20 %)

У всех пациентов по результатам заполнения опросников было зарегистрировано отсутствие или неполный контроль над симптомами БА (АСQ-6 3,03 [2,4; 4,2] балла), а по результатам оценки спирометрии выявлены значительные обструктивные нарушения: так, исходные значения ОФВ1 до применения бронхолитического средства в среднем составили 57,5 [45,2; 67,8] % от должных величин, при этом разница между группами пациентов была статистически недостоверна (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка исходного уровня контроля над симптомами БА

	СТ+АСИТ+ДУПИ	СТ+АСИТ	СТ
АСQ-6	3,20 [2,4; 4,2]	2,87 [2,4; 3,8]	3,04 [2,4; 4,2]
ОФВ1 %	56,5 [45,7; 64,7]	58,9 [45,7; 67,8]	57,1 [45,2; 67,5]
AQLQ			
Симптомы	2,79 [2,08; 3,60]	3,91 [2,92; 4,58]	2,96 [2,0; 3,75]
Активность	2,65 [2,18; 3,09]	3,18 [2,09; 3,82]	2,85 [2,09; 3,64]
Эмоции	3,58 [2,40; 4,60]	3,29 [2,40; 5,0]	3,29 [2,0; 4,2]
Окружение	2,19 [1,25; 3,75]	2,64 [1,75; 3,5]	2,57 [1,75; 3,60]

В качестве базисной терапии все пациенты получали высокие или средние дозы ИГКС в комбинации с длительно действующими β_2 агонистами (ДДБА), 46

пациентов дополнительно получали антагонист лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст), 30 пациентов – длительно действующий М-холинолитик (тиотропия бромид) (таблица 4).

Таблица 4 – Исходная базисная терапия, назначенная добровольцам, n=60

	СТ+АСИТ+ДУПИ, n (%)	СТ+АСИТ, n (%)	СТ, n (%)
иГКС средние дозы	12 (60)	14 (70)	10 (50)
иГКС высокие дозы	8 (40)	6 (30)	10 (50)
ДДБА	20 (100)	20 (100)	20 (100)
АЛР (монтелукаст)	16 (80)	16 (80)	14 (70)
ДДХП (тиотропия бромид)	12 (60)	10 (50)	8 (40)

У всех пациентов отмечено наличие сопутствующих заболеваний: у 60 – аллергический ринит (АР), у 30 – хронический риносинусит с полипами носа (ПРС), у 38 – атопический дерматит (АтД) (таблица 5).

Таблица 5 – Наличие сопутствующих заболеваний у участников исследования, n=60

	СТ+АСИТ+ДУПИ, n (%)	СТ+АСИТ, n (%)	СТ, n (%)
Аллергический ринит	20 (100)	20 (100)	20 (100)
Атопический дерматит	14 (70)	10 (50)	14 (70)
Полипозный риносинусит	10 (50)	8 (40)	12 (60)
Непереносимость НПВС	8 (40)	6 (30)	8 (40)
Лекарственная аллергия	2 (10)	0	2 (10)
Пищевая аллергия	4 (20)	4 (20)	6 (30)

В структуре сенсibilизации превалировала сенсibilизация к аллергенам домашней пыли (выявлена у всех 60 пациентов), у 30 – к аллергенам клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), у 26

пациентов – к аллергенам пыльцы березы, у 32 пациентов – к эпидермальным аллергенам, у 20 – к аллергенам злаковых трав, у 16 – к аллергенам пыльцы сорных трав, при этом доля клинически значимой сенсibilизации была несколько ниже (таблица 6).

Таблица 6 – Результаты аллергологического обследования

	СТ+АСИТ+ДУПИ	СТ+АСИТ	СТ
Результаты кожного тестирования			
Домашняя пыль	20 (100 %)	20 (100 %)	20 (100 %)
Эпидермальные аллергены	12 (60 %)	10 (50 %)	10 (50 %)
Пыльца деревьев	14 (70 %)	16 (80 %)	16 (80 %)
Пыльца злаковых трав	10 (50 %)	8 (40 %)	10 (50 %)
Пыльца сорных трав	8 (40 %)	10 (50 %)	8 (40 %)
Уровень специфических IgE к смеси ингаляционных аллергенов методом ImmunoCAP (Phadia), кМЕ/л, Me			
Домашняя пыль (hx2)	36,5 (min 0,9; max 81,5)	45,4 (min 0; max 71,1)	49,5 (min 0; max 68,3)
Эпидермальные аллергены (ex1)	25,6 (min 0; max 42,5)	19,5 (min 0; max 31,6)	23,5 (min 0; max 45,4)
Пыльца деревьев (tx9)	55,2 (min 0,5; max 88,2)	48,5 (min 0,6; max 84,5)	36,2 (min 0,5; max 65,8)
Пыльца злаковых трав (gx1)	8,5 (min 0,6; max 23,5)	9,2 (min 0,1; max 21,6)	14,7 (min 0; max 25,4)
Пыльца сорных трав (wx5)	13,5 (min 0,1; max 36,6)	20,8 (min 0,2; max 42,1)	18,5 (min 0; max 28,4)
Клинически значимая сенсibilизация к ингаляционным аллергенам, n=60			
Домашняя пыль (hx2)	20 (100 %)	20 (100 %)	16 (80 %)
Эпидермальные аллергены (ex1)	10 (50 %)	8 (40 %)	12 (60 %)
Пыльца деревьев (tx9)	10 (50 %)	8 (40 %)	8 (40 %)
Пыльца злаковых трав (gx1)	10 (50 %)	6 (30 %)	6 (30 %)
Пыльца сорных трав (wx5)	4 (20 %)	6 (30 %)	6 (30 %)

У всех пациентов была выявлена полисенсibilизация, что требовало проведения курса АСИТ несколькими аллергенами. Проанализировав данные анамнеза и результаты аллергологического обследования, были выявлены более

предпочтительные аллергены для приготовления индивидуальных разведений для проведения курса АСИТ. Учитывая наличие клинически значимой сенсibilизации к нескольким группам аллергенов, все пациенты получали курс АСИТ двумя лечебными аллергенами параллельно. Все пациенты имели круглогодичную симптоматику и сенсibilизацию к аллергенам домашней пыли (серии 456). В качестве второго лечебного аллергена пациенты получали АСИТ смесью каких-либо пыльцевых аллергенов. Так, в группе СТ+ДУПИ+АСИТ 12 пациентов получали АСИТ смесью аллергенов пыльцы деревьев, 6 пациентов – смесью аллергенов пыльцы злаковых трав и 2 пациента – смесью аллергенов пыльцы сорных трав. В группе СТ+АСИТ 10 пациентов получали также АСИТ аллергенами смеси пыльцы деревьев, 8 пациентов – аллергенами смеси пыльцы злаковых трав и 2 пациента – аллергенами смеси пыльцы сорных трав.

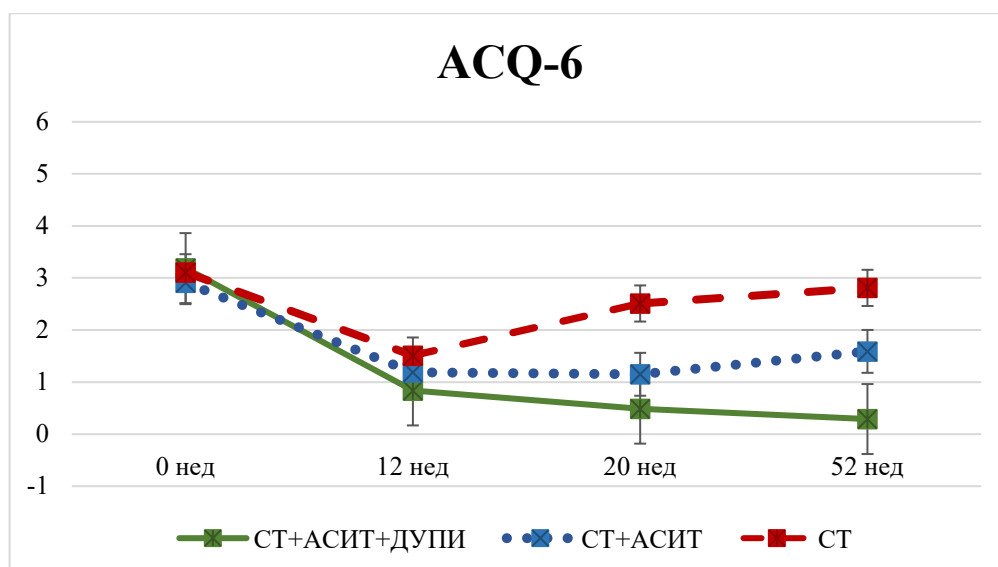
3.3. Оценка возможности достижения контроля у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БА в параллельных группах с помощью различных схем терапии

На этапе скрининга со всеми пациентами проводилась работа над исключением ошибок техники использования ингаляторов, улучшением комплаенса, рассматривалась необходимость увеличения объема базисной терапии (добавление препаратов с целью максимального достижения контроля). В результате проведенной работы с пациентами и усиления врачебного контроля над приверженностью к терапии у всех пациентов через 12 недель в той или иной степени было отмечено улучшение контроля над симптомами БА. В группе СТ+АСИТ+ДУПИ повышение контроля было достигнуто за более короткие сроки, чем в других группах (АСQ-6: для группы СТ+АСИТ+ДУПИ исходно 3,19 [2,4; 4,2], через 12 недель 0,84 [0,2; 1,2] [$p = 0,001$]; для СТ+АСИТ исходно 2,91 [2,4; 3,8], через 12 недель 1,19 [0,2; 2,4] [$p = 0,01$]; для группы СТ исходно 3,11 [2,4; 4,6], через 12 недель 1,51 [0,2; 2,4] [$p = 0,001$]).

Достижение контроля БА к 12 неделе от включения в исследование позволило инициировать АСИТ в группах СТ+АСИТ+ДУПИ и СТ+АСИТ. В первой группе (СТ+АСИТ+ДУПИ) хороший контроль после завершения АСИТ сохранялся и после окончания лечения, и в период последующего наблюдения в течение 52 недель (АСQ-6: на 52 неделе для группы СТ+АСИТ+ДУПИ $0,29 \pm 0,21$; против $2,81 \pm 0,51$ для СТ [$p = 0,05$] (рисунок 2, таблица 7). У пациентов из второй группы, которые получали АСИТ без терапии дупилумабом, некоторое время наблюдалось сохранение контроля, но потом появилась тенденция к его уменьшению (АСQ-6: исходно $2,91 \pm 0,7$, через 12 недель $1,19 \pm 0,97$ [$p = 0,002$], через 20 недель $1,15 \pm 0,55$ [$p = 0,256$], через 52 недель $1,59 \pm 0,51$ [$p = 0,105$]).

Таблица 7 – Динамика оценки АСQ-6 у пациентов в исследуемых группах в контрольных точках, Ме [Q1; Q2]

	СТ+АСИТ+ДУПИ	СТ+АСИТ	СТ
Исходно	3,19 [2,4; 4,2]	2,91 [2,4; 3,8]	3,11 [2,4; 4,6]
Через 12 недель	0,84 [0,2; 1,2]	1,19 [0,2; 2,4]	1,51 [0,2; 2,4]
Через 20 недель	0,49 [0,2; 1,2]	1,15 [0; 1,4]	2,51 [1,4; 3,8]
Через 52 недель	0,29 [0; 0,6]	1,59 [1,0; 2,4]	2,81 [1,4; 3,8]



Примечание: АСQ-6 – Asthma Control Questionnaire-6 – опросник для оценки контроля у пациентов с БА; СТ+АСИТ+ДУПИ – группа 1, получавшая стандартную терапию, АСИТ и дупилумаб; СТ+АСИТ – группа 2, получавшая стандартную терапию и АСИТ; СТ – группа 3, находившаяся на стандартной терапии

Рисунок 2 – Динамика оценки АСQ-6 у пациентов в исследуемых группах в контрольных точках

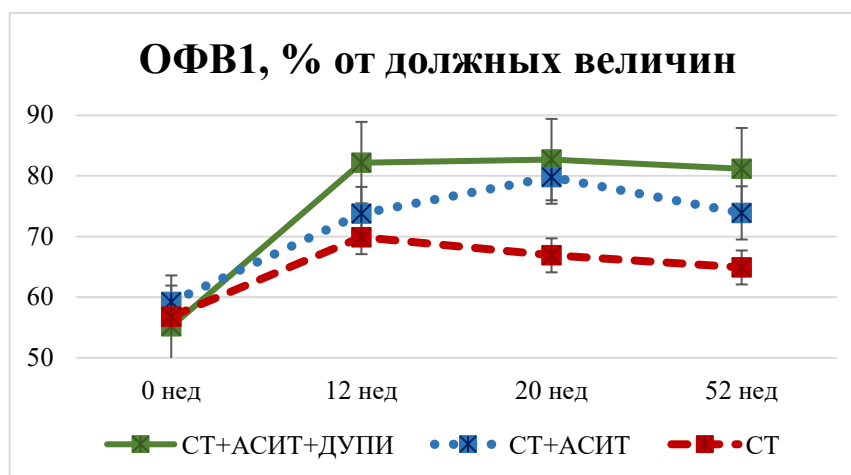
При проведении спирометрии были получены данные, подтверждающие результаты опросника АСQ-6: в группе СТ+АСИТ+ДУПИ было зарегистрировано более выраженное улучшение функции внешнего дыхания за три месяца исследования. Так, в группе СТ+АСИТ+ДУПИ разница между исходными данными и показателями ОФВ1 через 12 недель от начала терапии составила Δ 25,2 %, тогда как в группе лечения СТ+АСИТ – Δ 15,5 %, а в группе СТ – Δ 12,9 %.

Во всех группах удалось достичь целевых показателей ОФВ1, которые не являются противопоказанием для проведения АСИТ (70 % и более). В группе СТ+АСИТ+ДУПИ на фоне лечения дупилумаба через 3 месяца лечения ОФВ1 составил 82,2 % [74,5; 93,4], в двух других группах благодаря работе над комплаенсом, корректировке терапии и исправлению ошибок использования ингаляторов также удалось достичь улучшения показателей ОФВ1 (СТ+АСИТ 73,8 % [66,7; 78,9], СТ 69,9 % [65,1; 75,6] соответственно) (таблица 8). Однако со временем в группах лечения без применения дупилумаба было зарегистрировано

снижение показателей ОФВ1 (для СТ+АСИТ 73,9 % [63,4; 82,3]; для группы СТ 64,9 % [55,6; 74,5]). В группе СТ контроль над симптомами БА уже через 20 недель был и вовсе утрачен (рисунок 3).

Таблица 8 – Динамика оценки ОФВ 1 (% от должных величин) у пациентов в исследуемых группах в контрольных точках, Ме [Q1; Q2]

	СТ+АСИТ+ДУПИ	СТ+АСИТ	СТ
Исходно	55,2 % [45,7; 64,7]	59,2 % [45,7; 67,8]	56,8 % [45,2; 67,5]
Через 12 недель	82,2 % [74,5; 93,4]	73,8 % [66,7; 78,9]	69,9 % [65,1; 75,6]
Через 20 недель	82,7 % [72,5; 99,2]	79,8 % [70,4; 87,4]	66,9 % [60,1; 74,5]
Через 52 недель	81,2 % [68,2; 96,5]	73,9 % [63,4; 82,3]	64,9 % [55,6; 74,5]

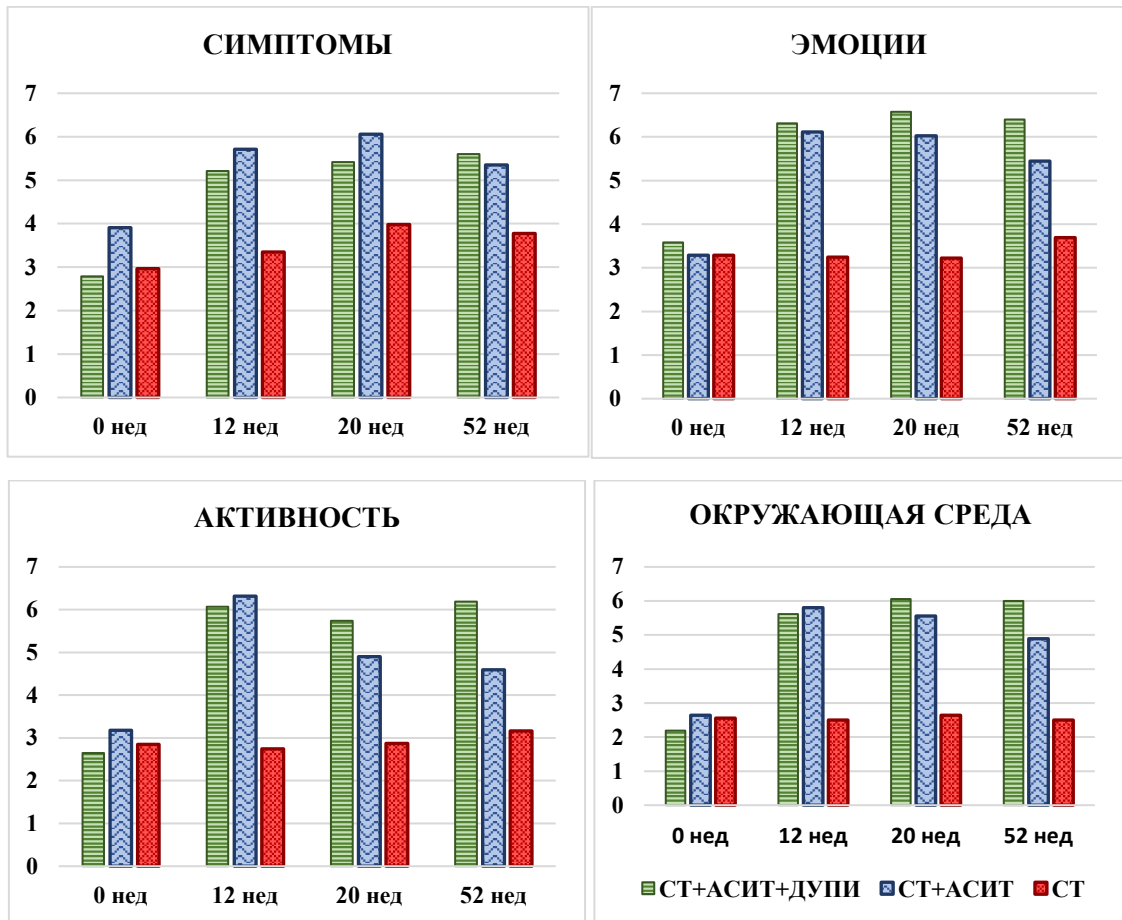


Примечание: ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду. СТ+АСИТ+ДУПИ – группа 1, получавшая стандартную терапию, АСИТ и дупилумаб; СТ+АСИТ – группа 2, получавшая стандартную терапию и АСИТ; СТ – группа 3, находившаяся на стандартной терапии

Рисунок 3 – Динамика оценки ОФВ 1 (% от должных величин) у пациентов в исследуемых группах в контрольных точках

При оценке КЖ, связанного с БА, в группе СТ+АСИТ+ДУПИ было выявлено существенное улучшение КЖ уже через 12 недель, которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (Δ AQLQ за 12 недель: шкала

симптомов $2,81 \pm 0,55$ [$p = 0,003$]; шкала активности $3,39 \pm 0,34$ [$p = 0,0001$]; шкала эмоциональной составляющей $2,69 \pm 0,76$ [$p = 0,002$]; шкала влияния окружающей среды $3,43 \pm 0,70$ [$p = 0,0001$]). При этом не было получено статистически достоверных различий при оценке КЖ, связанного с БА в двух других группах (рисунок 4).

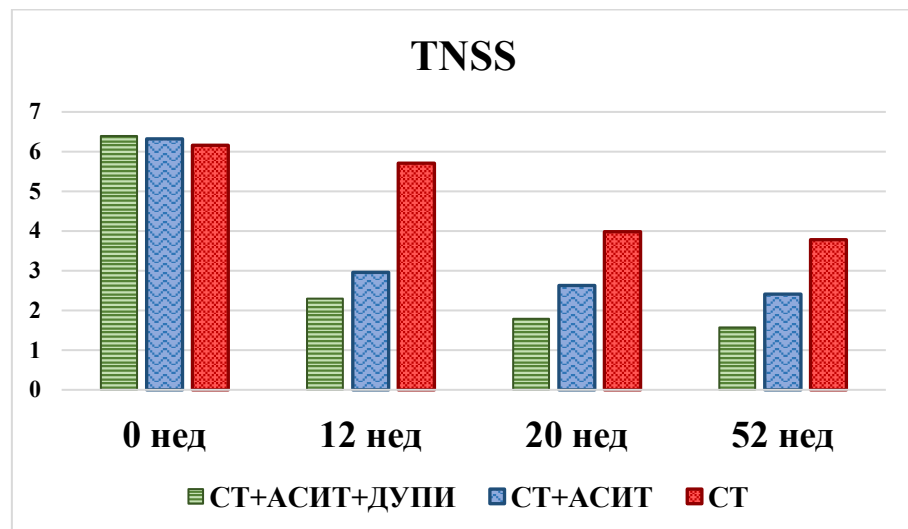


Примечание: СТ+АСИТ+ДУПИ – группа 1, получавшая стандартную терапию, АСИТ и дупилумаб; СТ+АСИТ – группа 2, получавшая стандартную терапию и АСИТ; СТ – группа 3, находившаяся на стандартной терапии

Рисунок 3 – Динамика оценки качества жизни, связанного с астмой (Asthma Questionary Quality of Life, AQLQ) у пациентов в исследуемых группах в контрольных точках

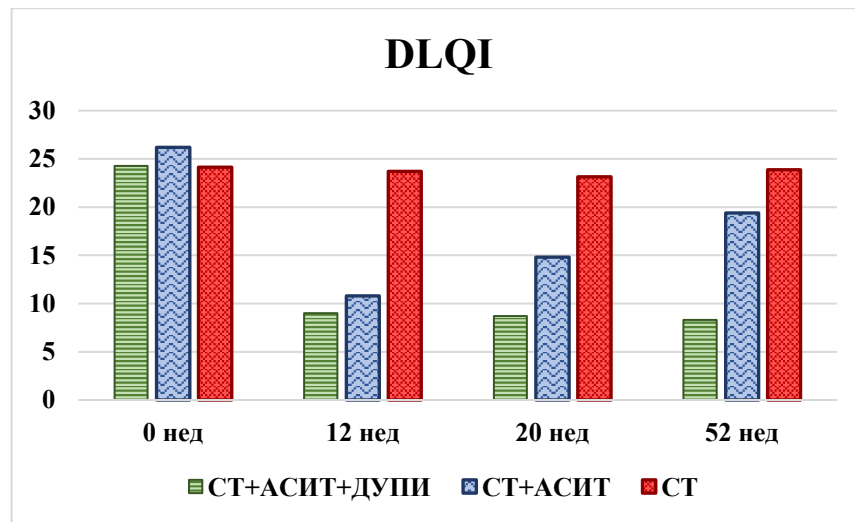
Поскольку дупилумаб обладает универсальным действием и, кроме лечения БА, имеет показание к назначению при ПРС и АтД, ожидаемо было, что терапия дупилумабом смогла улучшить контроль данной сопутствующей патологии у

пациентов первой группы (рисунок 4). В нашем исследовании мы отметили улучшение течения АтД: Δ DLQI за 52 недели для группы СТ+АСИТ+ДУПИ составила $15,9 \pm 1,25$ [$p = 0,001$]; для СТ+АСИТ $7,1 \pm 1,67$ [$p = 0,02$]; для группы СТ против $0,31 \pm 1,35$ [$p = 0,135$]. АСИТ положительно образом влияла на назальные симптомы у пациентов с сопутствующим АР, но в группе СТ+АСИТ+ДУПИ данные изменения были более выраженные (рисунок 4). В группе пациентов с сопутствующим ПРС положительная динамика отмечена только в группе сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ (Δ SNOT 22 за 52 недели для группы СТ+АСИТ+ДУПИ $47,6 \pm 8,01$ [$p = 0,00003$]; для СТ+АСИТ $7,4 \pm 11,6$ [$p = 0,013$]; для группы СТ против $6,3 \pm 10,0$ [$p = 0,012$].



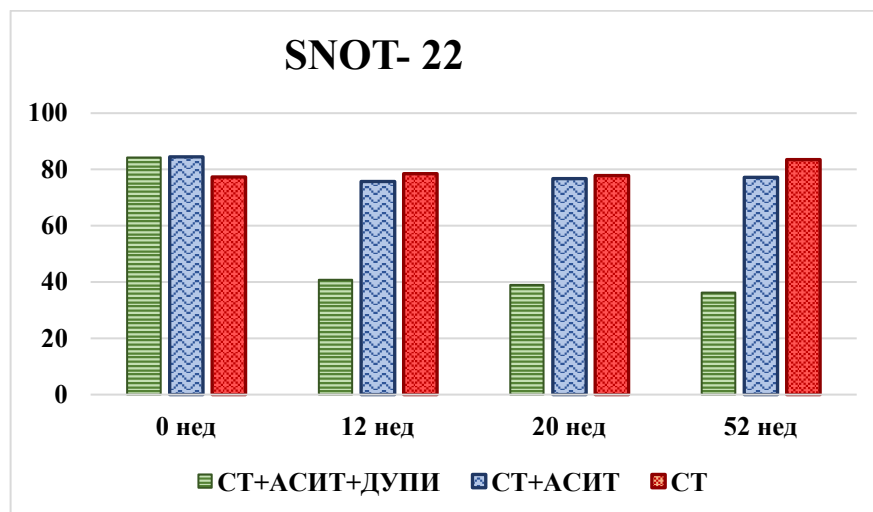
Примечание: СТ+АСИТ+ДУПИ – группа 1, получавшая стандартную терапию, АСИТ и дупилумаб; СТ+АСИТ – группа 2, получавшая стандартную терапию и АСИТ; СТ – группа 3, находившаяся на стандартной терапии

Рисунок 4 – Динамика оценки назальных симптомов Total Nasal Symptom Score (TNSS) у пациентов с аллергическим ринитом в исследуемых группах в контрольных точках



Примечание: СТ+АСИТ+ДУПИ – группа 1, получавшая стандартную терапию, АСИТ и дупилумаб; СТ+АСИТ – группа 2, получавшая стандартную терапию и АСИТ; СТ – группа 3, находившаяся на стандартной терапии

Рисунок 5 – Динамика оценки качества жизни, связанного с дерматитом Dermatology Life Quality Index (DLQI) у пациентов с атопическим дерматитом в исследуемых группах в контрольных точках



Примечание: СТ+АСИТ+ДУПИ – группа 1, получавшая стандартную терапию, АСИТ и дупилумаб; СТ+АСИТ – группа 2, получавшая стандартную терапию и АСИТ; СТ – группа 3, находившаяся на стандартной терапии

Рисунок 7 – Динамика оценки назальных симптомов Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) у пациентов с полипозным риносинуситом в исследуемых группах в контрольных точках

3.4. Оценка частоты обострений БА

Оценка частоты обострений БА является важным критерием в оценке эффективности терапии у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БА. Для наших пациентов критерием включения в исследование являлось наличие не менее 1 и не более 3 обострений в течение 12 предшествующих месяцев, потребовавших применения сГКС. На фоне терапии в течение 52 недель нашего исследования мы отметили существенное снижение частоты обострений, в первую очередь, для пациентов, получавших сочетанное лечение дупилумабом и АСИТ.

Сохранение контроля у пациентов, которые находились только на стандартной терапии, было недолгосрочным, что привело к большей частоте обострений БА, потребовавших применения сГКС (таблица 9).

Таблица 9 – Оценка обострений БА в исследуемых группах в ходе исследования, Me [Q1; Q2]

	СТ+АСИТ+ДУПИ	СТ+АСИТ	СТ
Количество обострений/чел/52 недели:	0	2 [0; 6]	3 [2; 16]
Количество обострений, приведших к госпитализации, приему системных ГКС/чел/52 недели:	0	2 [0; 2]	2 [0; 4]
Количество дней нетрудоспособности и пропуска работы в связи с БА (обострения БА, визиты к врачу плановые и внеплановые)/чел/52 недели:	0	28 [0; 40]	38 [6; 50]

3.5. Оценка безопасности проведения АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом причинно-значимыми аллергенами у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БА на фоне применения дупилумаба и в группе сравнения (на стандартной терапии)

При оценке НЯ с учетом различных схем терапии мы разделили их на общие (были характерны для всех трех групп) и специфичные (там, где проводилась АСИТ или дупилумаб).

В ходе исследования не было отмечено никаких побочных реакций на введение дупилумаба. Исходно уровень эозинофилов периферической крови у всех пациентов был в пределах референсных значений 300 [130; 450] кл. / мкл. У некоторых пациентов, получавших лечение дупилумабом, было выявлено увеличение количества эозинофилов периферической крови. Повышение уровня эозинофилов выше референсных значений было зарегистрировано у 8 пациентов из 20, при этом максимальный уровень составил 1810 кл. / мкл, что носило транзиторный характер, не сопровождалось развитием иных клинических симптомов и было расценено нами как клинически незначимое (не сопровождалось клиническим ухудшением, являлось ожидаемым и описано в инструкции к препарату), не потребовало отмены дупилумаба или корректировки дозы.

Проведение АСИТ в группе, которая получала дупилумаб, характеризовалось благоприятным течением, не сопровождалось развитием местных и системных реакций на введение лечебного аллергена, что позволило завершить курс лечения согласно протоколу на дозе 1000 PNU (в отличие от группы сравнения, где в силу развития системных реакций максимально переносимая доза лечебного аллергена была существенно ниже и в среднем составила 717 PNU).

В группе СТ+АСИТ (без дупилумаба, n = 20) проведение АСИТ сопровождалось местными реакциями у 20 пациентов (100 %) и системными реакциями у 6 пациентов (30 %), что привело к досрочному окончанию курса

АСИТ. У 4 пациентов из группы, получавших лечение АСИТ без дупилумаба, выраженные местные реакции были отмечены на дозе аллергена 10^{-3} 0,8 мл, что потребовало пролонгации курса и изменения индивидуального протокола АСИТ (сокращения частоты инъекций и увеличения временных интервалов между введением аллергенов). Начиная с дозы 10^{-1} 0,1 мл (100 PNU), уже все пациенты из группы СТ+АСИТ отмечали развитие местных реакций (таблица 10). У 6 пациентов из группы СТ+АСИТ в ходе проведения АСИТ было отмечено развитие системных реакций легкой и средней степени тяжести:

– один пациент после введения дозы 10^{-1} 0,4 мл (400 PNU) аллергенов домашней пыли и смеси пыльцы деревьев через час отметил появление заложенности носа, что не сопровождалось изменениями гемодинамики или ухудшения бронхиального дыхания; к лечению была добавлена антигистаминная терапия препаратом цетиризин 10 мг с выраженным положительным эффектом; в дальнейшем курс АСИТ у данного пациента был продолжен по индивидуальной схеме (с большими временными интервалами) и завершен на дозе 10^{-1} 1,0 мл (1000 PNU) без повторного развития системных реакций;

– второй пациент после введения дозы 10^{-2} 0,8 мл (80 PNU) аллергенов домашней пыли и смеси пыльцы деревьев через 40 минут отметил появление затруднения дыхания, приступ удушья и заложенность носа, что не сопровождалось изменениями гемодинамики; для купирования реакции был назначен дексаметазон 4 мг внутримышечно и ипратропия бромид+фенотерол через небулайзер; дальнейшее продолжение курса АСИТ было невозможно, курс был досрочно остановлен;

– третий пациент после введения дозы 10^{-2} 0,9 мл (90 PNU) аллергенов домашней пыли и смеси пыльцы сорных трав через 20 минут отметил появление генерализованных уртикарных высыпаний и приступ удушья, что не сопровождалось изменениями гемодинамики; для купирования реакции был назначен дексаметазон 8 мг внутривенно капельно; ипратропия бромид+фенотерол и будесонид через небулайзер; дальнейшее продолжение курса АСИТ было невозможно, курс был досрочно остановлен.

В группе СТ+АСИТ+ДУПИ (n = 20) в ходе проведения АСИТ не было отмечено ни местных, ни системных реакций, что позволило успешно провести курс АСИТ до целевой дозы 10^{-1} 1,0 мл (1000 PNU) у всех пациентов.

Респираторные заболевания в течение исследования чаще регистрировались у пациентов группы стандартной терапии. Это косвенно подтверждает гипотезу о том, что при достижении контроля над симптомами БА пациенты менее подвержены интеркуррентным инфекционным заболеваниям (таблица 10).

Таблица 10 – Оценка НЯ в исследуемых группах в ходе исследования

	СТ+АСИТ+ДУПИ	СТ+АСИТ	СТ
Местные реакции на введение дупилумаба	0 реакций на 180 выполненных инъекций	Не применимо	Не применимо
Системные реакции на введение дупилумаба	0 реакций на 180 выполненных инъекций	Не применимо	Не применимо
Местные реакции на АСИТ	0 реакций на 1200 выполненных инъекций	374 реакций на 1108 выполненных инъекций (33,7 %)	Не применимо
Системные реакции на АСИТ	0 реакций на 1200 выполненных инъекций	6 реакций (у 6 разных пациентов) на 1108 выполненных инъекций (0,54 %)	Не применимо
Увеличение кол-ва эозинофилов в периферической крови	у 8 пациентов (40 %)	0	0
ОРЗ, ОРВИ и др. острые инфекционные заболевания респираторного тракта	у 4 пациентов (20 %)	у 8 пациентов (40 %)	у 14 пациентов (70 %)
Серьезные НЯ (потребовавшие применения адреналина или последующей госпитализации)	0	0	0

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

БА является серьезной проблемой для общества и медицины. Согласно данным, в мире уже зарегистрировано 358 млн больных БА, и к 2026 г. ожидается увеличение этого числа на 100 млн [2, 4, 69]. БА является одной из частых причин инвалидизации и смертности среди населения всех стран. БА – гетерогенное заболевание, варьирующее по тяжести течения, частоте обострений и ответу на фармакотерапию [4, 69]. У части пациентов с средне-тяжелой и тяжелой БА не удается достичь полного контроля над симптомами заболевания, несмотря на регулярное применение ИГКС и других противоастматических препаратов, что может привести к частым обострениям. Неконтролируемая тяжелая БА, хотя и составляет менее 5 % от общего числа пациентов с БА, является основной причиной значительных экономических затрат. Около 50 % затрат на лечение БА приходится именно на эту категорию пациентов. Тяжелые обострения могут требовать стационарного лечения. С учетом непрямых затрат на пациентов, страдающих БА, закладывается 13,7 млрд рублей в год [6].

В последние десятилетия было проведено множество исследований, посвященных ГИБП и их терапевтическим эффектам. Моноклональные антитела, которые ранее использовались в основном в научных исследованиях, сегодня являются одними из самых передовых и эффективных методов лечения различных заболеваний [31, 87, 97, 105].

На данный момент уже шесть моноклональных антител были одобрены для лечения ТБА: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дупилумаб и тезепелумаб. Эти препараты доказали свою эффективность в лечении БА, выражающуюся в улучшении функции легких, снижении частоты обострений и уменьшении необходимости в пероральном приеме глюкокортикостероидов у пациентов разных возрастных групп [31, 97]. У каждого из этих препаратов свой механизм действия, поэтому подбор терапии в каждом конкретном случае индивидуален.

Дупилумаб является моноклональным антителом, влияющим на два ключевых цитокина (ИЛ-4 и ИЛ-13) Т2-воспаления при БА, АтД, ПРС, эозинофильный эзофагит. Применение данного ГИБП позволяет в короткие сроки добиться контроля над симптомами данных заболеваний, что приводит к сокращению количества используемых лекарственных препаратов базисной терапии, снижению числа обострений и, следовательно, уменьшению потребности в сГКС [100].

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с ранее опубликованными данными предшествующих клинических исследований, в которых эффективность дупилумаба у пациентов с ТБА была определена в улучшении контроля над симптомами БА, улучшении качества жизни и снижении использования сГКС. Так, у пациентов, получавших дупилумаб, было отмечено улучшение контроля БА, повышение КЖ, а также достижение контроля над сопутствующими заболеваниями, такими как АтД, АР, ПРС.

По данным исследования LIBERTY ASTHMA VENTURE, при терапии дупилумабом у 14 % пациентов наблюдалось повышение эозинофилии в периферической крови, которая не сопровождалась дополнительными симптомами и была клинически незначимой [100]. Считается, что временное повышение уровня циркулирующих эозинофилов связано с тем, что дупилумаб ингибирует ИЛ-4/13-индуцированную миграцию эозинофилов из кровотока в ткани. Кроме того, дупилумаб не оказывает влияния на образование эозинофилов в костном мозге, что в целом может приводить к временному повышению их числа в периферической крови. В большинстве случаев через 3–12 месяцев уровень эозинофилов возвращался к нормальным значениям [12]. В нашем исследовании у 4 из 10 пациентов, получавших лечение дупилумабом, было зафиксировано повышение уровня эозинофилов периферической крови, при этом максимальный уровень составил 1810 кл. / мкл, что носило транзиторный характер и не сопровождалось развитием иных клинических симптомов, соответственно, было нами расценено как клинически незначимое.

В остальном препарат дупилумаб имеет благоприятный профиль безопасности, количество побочных эффектов, по данным клинических исследований, незначительное и, как правило, не отличается от плацебо [100]. Так и в нашем исследовании мы не отметили развитие иных НЯ в процессе терапии дупилумабом.

Применение ГИБП в России способствовало сокращению расходов на лечение пациентов с ТБА. Так, применение дупилумаба позволило снизить уровень общих средневзвешенных расходов. На основании комплексного фармакоэкономического исследования, проведенного в России в 2019 г., стоимость годового курса дупилумаба в режиме в соответствии с инструкцией к препарату, составила 1 013 012 рубля на пациента [25].

Однако на сегодняшний день не существует рекомендаций относительно продолжительности проведения ГИБП, напротив, результаты клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений свидетельствуют о том, что прекращение терапии моноклональными антителами через некоторое время (4–6 месяцев) приводят к постепенному ухудшению состояния, потере контроля и возвращению к исходному уровню до назначения ГИБП [71, 88, 105].

Так, в 2019 г. был проведен анализ пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, которые участвовали в исследовании COSMOS [84], где пациенты получали меполизумаб в течение более 1 года непрерывной терапии. Целью этого анализа была оценка изменений в опроснике по контролю астмы (ACQ-5) и количестве эозинофилов периферической крови через 12 недель после последнего приема меполизумаба. После завершения лечения меполизумабом (52-я неделя) в исследовании COSMOS средний балл ACQ-5 составил 1,31 (95 % ДИ 1,22–1,40). ACQ-5, через 12 недель после последнего приема меполизумаба (60-я неделя), показал снижение контроля над симптомами БА со средним баллом ACQ-5 1,66 (95 % ДИ 1,52–1,80). Через год от отмены терапии средний балл ACQ-5 увеличился, что указывает на ухудшение течения БА, с 1,28 (95 % ДИ 1,16–1,40; n = 326) на 52-й неделе до 1,65 (95 % ДИ 1,51–1,79; n = 357) на 60-й неделе. В целом, из 592 пациентов, по которым имелись данные, почти две трети (n = 372)

имели балл АСQ-5 ниже порогового значения 1,5 балла на 52-й неделе, а к 60-й неделе этот показатель снизился примерно до половины (188/365). Эти данные свидетельствуют о том, что пациентам с тяжелым заболеванием требуется длительное и непрерывное лечение ГИБП [91].

Невозможность отмены терапии и при этом высокая стоимость моноклональных антител является поводом поиска новых методов или комбинаций существующих, позволяющих сократить продолжительность и затраты на лечение [115].

АСИТ является болезнь-модифицирующим и единственным влияющим на все звенья патогенеза аллергических заболеваний лечением, позволяющим уменьшить степень тяжести и снизить потребность в препаратах базисной и симптоматической терапии.

Одним из важных эффектов АСИТ является сохранение невосприимчивости к причинно-значимым аллергенам при естественной экспозиции в течение нескольких лет после окончания проведения АСИТ, при этом данная терапия сопряжена с высоким риском развития побочных реакций у пациентов с неконтролируемым течением БА. В ходе проведения АСИТ в ответ на введение аллергена могут возникнуть нежелательные побочные эффекты в виде местных или системных реакций. В случае проведения инъекционных методов АСИТ риск системных реакций выше, чем при СЛИТ [5]. Системные реакции – это реакции, возникающие вне области введения аллергена, как правило, развивающиеся в течение нескольких минут после инъекции аллергена и в редких случаях – спустя 30 мин. Частота развития легкой и средней тяжести реакций – не более 10 % при проведении АСИТ ускоренным методом и существенно ниже при проведении АСИТ классическим методом. К тяжелым реакциям относят выраженный бронхоспазм, генерализованную крапивницу, отек гортани, анафилактический шок. Угрожающие жизни реакции требуют проведения интенсивной терапии и стационарного наблюдения [24].

Учитывая, что неконтролируемая БА является риском развития системных НЯ и в некоторых случаях явилась фактором развития фатальной анафилаксии,

БА длительное время во многих странах рассматривалась как противопоказание к проведению АСИТ [41].

Появление СЛИТ расширило возможности проведения АСИТ у пациентов с БА. Так, в ограниченных исследованиях была доказана эффективность АСИТ у пациентов, страдающих БА. В мета-анализах, проведенных в 1995, 2003 и 2010 гг., было показано уменьшение симптомов БА, сокращение потребности в противоастматической терапии, а также снижение специфической и неспецифической бронхиальной гиперреактивности в результате АСИТ по сравнению с плацебо. По результатам опросников АСТ, отмечено выраженное улучшение состояния пациентов по сравнению с плацебо как для ПКИТ, так и для СЛИТ.

В России существуют ограничения по доступности лечебных аллергенов для проведения АСИТ, особенно в отношении сублингвальных аллергенов. Водно-солевые экстракты лечебных аллергенов представлены в большом разнообразии, что позволяет составлять индивидуальную композицию с учетом причинно-значимой сенсibilизации. Проведение ПКИТ водно-солевыми аллергенами классическим методом занимает несколько месяцев, требует большого количества посещений клиники (30 визитов). Ускоренная схема АСИТ водно-солевыми аллергенами позволяет сократить пребывание пациента в лечебном учреждении. Также проведение лечения в сжатые сроки позволило снизить риск развития простудных заболеваний за время терапии. Ускоренная схема АСИТ была разработана Ю. А. Порошиной и апробирована в Институте Иммунологии еще в 1988 г. [23]. Более чем за 30 лет применения этого метода лечения была доказана его эффективность. В настоящее время ускоренная схема АСИТ водно-солевыми аллергенами используется в рутинной практике врачами клиники исключительно в условиях стационара, так как данный метод введения аллергенов увеличивает риски развития НЯ.

Мы предположили, что достижение контроля над симптомами у пациентов с ТБА с помощью ГИБП может снизить риски развития НЯ в процессе

проведения курса АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом.

Согласно литературным данным, сочетанное применение ГИБП и АСИТ представляется многообещающим направлением, позволяющим достичь контроля над симптомами у пациентов с тяжелым течением БА, повысить безопасность АСИТ и благодаря болезнь-модифицирующему эффекту АСИТ в перспективе отменить терапию ГИБП [83, 98].

Первым препаратом, для которого была оценена возможность сочетанного применения с АСИТ, был омализумаб. В исследованиях J. Kueher в 2002 г., С. Rolinck-Werninghaus в 2004 г., Т. Werninghaus в 2006 г. у пациентов с АР добавление омализумаба привело к снижению частоты побочных реакций в ходе проведения АСИТ [47, 79, 101].

Аналогичные эффекты омализумаба были описаны в клиническом случае при проведении АСИТ ядом перепончатокрылых [102].

Одним из первых клинических случаев сочетанного применения омализумаба и ПКИТ у пациента с исходно неконтролируемой БА был описан в 2014 г. у 11-летнего пациента. Ребенок имел тяжелую атопическую БА в сочетании с АР с неполным контролем на фоне базисной терапии высокодозными ИГКС в сочетании с ДДБА и монтелукастом, с частыми (более двух) обострениями БА в год, требовавшими применения сГКС. При аллергологическом обследовании была выявлена поливалентная сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли, аллергенам пыльцы деревьев и злаковых трав, а также плесневым аллергенам с очень высокой степенью чувствительности. На фоне указанной выше базисной терапии была инициирована АСИТ подкожным методом аллергенами смеси клещей домашней пыли (Der p 1 50 % и Der p 2 50 %). На начальном этапе иммунотерапии развилась анафилаксия, потребовавшая введения эпинефрина, и АСИТ была прервана. С течением времени состояние пациента ухудшалось, отмечалось снижение показателей ОФВ1. Пациенту был назначен омализумаб 300 мг 1 раз каждые 4 недели. Через 16 недель отмечено улучшение контроля БА, и еще через 8 недель был вновь

инициирован АСИТ. На фоне продолжающейся терапии омализумабом курс АСИТ был успешно проведен до конца без местных и системных реакций [35].

Проведение ГИБП сопровождалось описанием случаев развития системных реакций, что до сих пор вызывает опасения среди врачей и пациентов, соответственно, были разработаны рекомендации по введению ГИБП в специализированных учреждениях под наблюдением медицинского персонала [15].

В Китае в 2021 г. провели ретроспективный анализ безопасности лечения пациентов иммунобиологическими препаратами омализумаб и дупилумаб, а также была изучена серьезность анафилактических реакций при подкожной АСИТ. Анализовались данные о НЯ, поступающих в Food and Drug Administration (FDA) и Adverse Event Reporting System (FAERS) с 2004 по 2021 гг. Всего было выявлено 9969 анафилактических реакций. Больше всего нежелательных явлений зарегистрировано при проведении подкожной АСИТ (64 случая), при лечении омализумабом было заявлено 7 случаев. По результатам анализа самым безопасным препаратом является дупилумаб – при лечении данным препаратом было зафиксировано 2 случая анафилактической реакции. Данное исследование демонстрирует, что сочетанное применения дупилумаба и АСИТ является более безопасной комбинацией, чем омализумаб с АСИТ [38].

В силу доказанной безопасности применения дупилумаба, данный препарат разрешен для самостоятельного введения в домашних условиях.

Относительно дупилумаба в мировой литературе нет данных о сочетанном применении АСИТ у пациентов с БА. Имеются ограниченные публикации о комбинированном проведении терапии дупилумаба и АСИТ у пациентов с АР, соответственно, оценивали только контроль над симптомами ринита.

В своем исследовании J. Corren с соавторами не отметили положительного влияния в отношении симптомов АР при добавлении дупилумаба к АСИТ. Надо сказать, что пациенты, включенные в протокол, не отличались тяжелым течением ринита. В то же время авторы отметили, что в группе, получавших дупилумаб, пациенты быстрее достигли желаемой дозы и меньше отмечали развитие

побочных реакций в ходе проведения АСИТ. Так, у пациентов, получавших комплексное лечение АСИТ и дупилумаб, зарегистрировано меньше НЯ (7,7 %), потребовавших введения адреналина, по сравнению с группой получавших только АСИТ (19,2 %). Большинство случаев преждевременного исключения из исследования были связаны с выраженными НЯ в ходе проведения АСИТ в группе пациентов, не получавших дупилумаб. В ходе исследования было зарегистрировано, что дупилумаб в качестве адьюванта к АСИТ приводил к значительному снижению уровня sIgE [54].

В работе М. Kamal также отмечена возможность повышения безопасности АСИТ при дополнительном назначении дупилумаба [78].

Таким образом, все проведенные исследования включали пациентов, страдающих тяжелыми формами АР или БА средней степени тяжести, но не у пациентов, страдающих ТБА.

Поскольку ранее не существовало рекомендаций по проведению сочетанного лечения АСИТ и ГИБП у пациентов с ТБА, первоначально мы разработали протокол проведения курса АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом на фоне проведения дупилумаба.

Исходно для проведения лечения согласно разработанному протоколу необходимо подтвердить показания для назначения курса АСИТ и наличие причинно-значимой сенсibilизации. Мы выделили критерии для определения показаний к проведению АСИТ у пациентов с тяжелой БА с ориентирами и практическими рекомендациями по выявлению клинически значимой сенсibilизации.

В данном протоколе также представлены ограничения для проведения АСИТ и критерии оценки рисков осложнений, например, отсутствие контроля, несмотря на проводимую терапию с применением иммунобиологического препарата, а также количество тяжелых обострений, потребовавших применения сГКС и госпитализаций (за предшествующие 12 месяцев). Так, высокая частота (более 2 тяжелых обострений за год) скорее будет свидетельствовать о крайне

тяжелом течении (возможно, гормонозависимой БА), и даже при назначении ГИБП эти пациенты будут сохранять потенциально очень высокий риск развития анафилаксии в ходе проведения АСИТ.

В протоколе подробно описаны все этапы по достижению контроля над симптомами БА с оценочными средствами и необходимым минимальным объемом обследования.

Ускоренная схема АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов, разработанная в 1988 г. Ю. А. Порошиной, была нами выбрана по нескольким причинам. Во-первых, водно-солевые аллергены представляют большее разнообразие лечебных аллергенов в сравнении с доступными на отечественном рынке сублингвальными аллергенами и аллергоидами. Во-вторых, ускоренная схема наращивания дозы позволяет быстро выйти на дозы, ответственные за реализацию эффектов АСИТ (поскольку известно, что именно высокие разовые и курсовые дозы лечебного аллергена способны инициировать процессы переключения иммунного ответа в сторону формирования иммунной толерантности). Ускоренная АСИТ проводится в условиях аллергологического стационара, где за пациентом осуществляется постоянное наблюдение с возможностью проведения необходимого контрольного обследования и оказания неотложной помощи в случае развития НЯ или ухудшения БА. При развитии НЯ протокол допускает индивидуальный режим лечения пациента, что снижает риски системных реакций. В-третьих, классическая схема АСИТ водно-солевыми аллергенами подразумевает многократные визиты в клинику на протяжении длительного периода (3–4 месяца), риски заболеваемости интеркуррентными и сезонными респираторными инфекционными заболеваниями, которые, с одной стороны, могут приводить к обострениям ТБА, а с другой – являться временным противопоказанием к продолжению АСИТ, соответственно, затягивая процесс лечения. Также классическая схема АСИТ водно-солевыми аллергенами потребовала бы более продолжительного курса дупилумаба (28 недель вместо 12 недель), что сделало бы стоимость лечения дороже.

Конечно же, данный протокол подразумевает наличие собственного большого опыта проведения ускоренной АСИТ у лечащего врача, а также всего персонала отделения, учитывая то, что пациенты с ТБА представляют собой группу с высоким риском развития системных реакций.

Однако для пациентов с atopической ТБА, получающих терапию ГИБП в рутинной практике, при достижении контроля можно рассматривать любой доступный лечебный аллерген с учетом клинически значимой сенсibilизации, и, возможно, именно сублингвальная АСИТ может быть предпочтительна, учитывая большую безопасность СЛИТ против ПКИТ.

Разработанный нами протокол позволил провести АСИТ ускоренным методом пациентов с ТБА и сопутствующей патологией благодаря предварительному достижению контроля на фоне терапии дупилумабом.

Через 3 месяца от начала исследования нам удалось достичь контроля над симптомами БА у всех пациентов, однако контроль в группе получавших дупилумаб был достигнут за более короткие сроки, чем в других группах. Результаты нашего исследования согласуются с данными ранее проведенных РКИ, где было показано быстрое достижение контроля над симптомами БА и улучшение функции легких на фоне терапии дупилумабом.

Также было отмечено, что в группе СТ+АСИТ+ДУПИ хороший контроль сохранялся длительно после завершения как АСИТ, так и терапии дупилумабом в период последующего наблюдения в течение 52 недель, что нельзя сказать о двух других группах.

Одним из критериев включения в наше исследование было наличие не менее 1 и не более 3 тяжелых (потребовавших применения сГКС) обострений БА в течение 12 предшествующих месяцев. На фоне терапии в течение 52 недель нашего исследования мы отметили существенное снижение частоты обострений, в первую очередь, для пациентов, получавших сочетанное лечение дупилумабом и АСИТ. Сохранение контроля у пациентов, которые находились только на стандартной терапии, было недолгосрочным, что привело к обострению БА, потребовавшему применения сГКС.

Благодаря тому, что нам удалось достичь контроля над симптомами БА у пациентов из групп СТ+АСИТ+ДУПИ и СТ+ АСИТ, был инициирован курс АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом.

Проведение АСИТ в группе, которая получала дупилумаб, характеризовалось благоприятным течением, не сопровождалось развитием местных и системных реакций на введение лечебного аллергена, полный курс АСИТ был успешно завершён у 100 % пациентов. В группе лечения АСИТ без дупилумаба проведение терапии сопровождалось местными и даже выраженными системными реакциями, были зарегистрированы бронхоспазм, крапивница, а также заложенность носа. У 6 пациентов (30 %) курс АСИТ был завершён досрочно в виду невозможности проведения терапии далее в связи с развившимися НЯ.

Проведение АСИТ на фоне продолжающего введения дупилумаба позволило снизить риски развития побочных реакций и завершить полный курс лечения согласно намеченному протоколу у всех наблюдаемых пациентов.

Основным ограничением нашего исследования является малая выборка участников исследования, которая не может в должной степени считаться репрезентативной. Небольшое количество участников исследования было обусловлено, с одной стороны, невысоким процентом пациентов с тяжелым течением атопической БА, с другой – высокой стоимостью ГИБП. Также малая выборка и высокая дискордантность групп включенных пациентов по виду клинически значимой сенсibilизации не позволила нам провести статистически достоверную оценку эффективности АСИТ, хотя нельзя не учитывать факт положительной личной оценки пациентов о наличии благоприятных эффектов АСИТ не только в отношении симптомов БА, но и также относительно симптомов сопутствующей патологии (АР, ПРС и АтД). Суррогатным критерием оценки эффективности АСИТ мы выбрали АСQ-6 как инструмент оценки контроля БА. Учитывая данный параметр, а также снижение частоты тяжелых обострений БА, можно говорить о высоком потенциале эффективности комбинированной терапии

дупилумабом и АСИТ у пациентов с ТБА. Согласно международным и национальным согласительным документам, для достижения стабильного результата и реализации болезнь-модифицирующего эффекта АСИТ необходимо проведение не менее 3 последовательных курсов. Также нельзя не учитывать тот факт, что пациенты с ТБА в результате процессов ремоделирования дыхательных путей более склонны к фиксированной обструкции и необратимым изменениям, что вероятно требует более продолжительных курсов терапии. Дупилумаб, согласно механизму действия, блокируя эффекты ИЛ-13, имеет большие шансы оказывать влияние на процессы фиброза, ремоделирования стенок бронхов и полипозной дегенерации синусов. В связи с вышесказанным, комбинация с дупилумабом потенциально может обеспечить синергичный болезнь-модифицирующий эффект. Таким образом, целесообразно в будущем апробировать данный протокол на более репрезентативной выборке с проведением повторных курсов АСИТ на фоне терапии дупилумабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги

На первом этапе исследования проанализирован опыт проведения АСИТ у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой астмой, а также оптимальные сроки реализации клинического эффекта иммунобиологической терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. С учетом выявленных закономерностей был разработан Протокол проведения сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом для пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой. Данный протокол разработан для оптимизации лечения пациентов со средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, имеющих сенсibilизацию к респираторным аллергенам.

В ходе данного исследования впервые была изучена эффективность и безопасность персонифицированного алгоритма проведения АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом в сочетании с иммунобиологической терапией препаратом дупилумаб у пациентов, страдающих тяжелой бронхиальной астмой.

В исследовании была продемонстрирована возможность быстрого достижения контроля над симптомами у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с помощью предварительного краткосрочного (в течение 12 недель) курса дупилумаба, а также подтверждена гипотеза о возможности снижения рисков развития нежелательных явлений в процессе проведения курса АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом на фоне продолжения лечения дупилумабом.

В результате проведенного открытого наблюдательного проспективного исследования сочетанного применения иммунобиологического препарата дупилумаб и АСИТ у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой атопической БА, было показано, что у пациентов, получавших сочетанное лечение, назначение дупилумаба способствовало более выраженному и быстрому снижению частоты

дневных и ночных приступов, уменьшению потребности в препаратах симптоматической терапии, улучшению легочной функции. Также было показано, что последующее проведение АСИТ позволило сохранить контроль над симптомами БА при отмене ГИБП.

Назначение дупилумаба позволило достичь контроля над сопутствующими заболеваниями (аллергический ринит, атопический дерматит, полипозный риносинусит), что положительным образом повлияло на переносимость последующего курса АСИТ.

Полученные данные демонстрируют, что в группе пациентов, получавших дупилумаб, в ходе проведения АСИТ не было отмечено развития побочных реакций, что позволило завершить курс лечения, согласно протоколу (в отличие от группы сравнения, где в силу развития системных реакций максимально переносимая доза лечебного аллергена была существенно ниже).

Практические рекомендации

1. Рекомендуется проведение АСИТ пациентам с тяжелой бронхиальной астмой при наличии клинически значимой сенсibilизации и при условии достижения контроля над симптомами БА и его сохранения в процессе проведения АСИТ.

2. Для повышения безопасности АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой рекомендуется заблаговременное (не менее 12 недель) назначение иммунобиологического препарата (дупилумаба) с продолжением терапии в процессе проведения АСИТ.

3. С целью минимизации рисков развития системных реакций не рекомендуется проведение АСИТ у пациентов с высокой частотой тяжелых обострений (2 и более за предшествующие 12 месяцев), потребовавших применения системных глюкокортикостероидов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В соответствии с положениями международных и национальных согласительных документов, достижение стабильного клинического результата и реализация полноценного болезнь-модифицирующего эффекта в рамках АСИТ предполагает проведение как минимум трёх последовательных курсов лечения. В перспективе является целесообразным апробирование данного протокола на более репрезентативной когорте пациентов для оценки эффективности и безопасности повторных курсов АСИТ на фоне терапии дупилумабом.

Также представляется интересным оценить возможность применения других иммунобиологических препаратов (омализумаб, тезепелумаб) в качестве модификаторов иммунного ответа и контролеров бронхиальной астмы в сочетании с АСИТ согласно разработанному протоколу.

ВЫВОДЫ

1. Таргетное воздействие на патогенез бронхиальной астмы путем блокирования сигнального пути ИЛ-4/ИЛ-13, подавляющее Т2-воспаление, делает возможным проведение аллерген-специфической иммунотерапии пациентам с тяжелой бронхиальной астмой.

2. Показанием к проведению АСИТ у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой является наличие клинически значимой сенсibilизации, а также достижение контроля БА, в том числе за счет назначения иммунобиологической терапии, и его сохранение в процессе проведения АСИТ. К факторам риска развития системных реакций при проведении АСИТ пациентам с тяжелой БА относятся отсутствие контроля заболевания, несмотря на проводимую противоастматическую терапию, высокая частота тяжелых обострений за предшествующие 12 месяцев, потребовавших применения системных глюкокортикостероидов.

3. Назначение дупилумаба пациентам со средне-тяжелой и тяжелой астмой позволило быстро (в течение 12 недель) достичь контроля БА (исходно АСQ-6 в среднем 3,19 [2,4; 4,2] балла); через 12 недель АСQ-6 составил 0,84 [0,2; 1,2] балла ($p = 0,001$) для группы СТ+АСИТ+ДУПИ; 1,19 [0,2; 2,4] балла ($p = 0,01$) для группы СТ+АСИТ и 1,51 [0,2; 2,4] балла ($p = 0,001$) для группы СТ) и улучшить функцию внешнего дыхания (исходно ОФВ1 в среднем 57,5 [45,2; 67,8] % от д.в., через 12 недель 82,2 [74,5; 93,4] % от д.в. ($p = 0,05$) для группы СТ+АСИТ+ДУПИ; 73,8 [66,7; 78,9] % от д.в. ($p = 0,03$) для группы СТ+АСИТ и 69,9 [65,1; 75,6] % от д.в. ($p = 0,21$) для группы СТ).

4. Контроль БА в группе сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ сохранялся даже после прекращения применения дупилумаба (АСQ-6 через 52 недели составил 0,29 [0; 0,6] балла для группы СТ+АСИТ+ДУПИ в сравнении с 1,59 [1,0; 2,4] балла для группы СТ+АСИТ ($p = 0,003$) и 2,81 [1,4; 3,8] балла для группы СТ ($p = 0,001$); ОФВ1 через 52 недели 81,2 [68,2; 96,5] % от д.в. для

группы СТ+АСИТ+ДУПИ в сравнении с 73,9 [63,4; 82,3] % от.д.в. для группы СТ+АСИТ ($p = 0,03$) и 64,9 [55,6; 74,5] % от д.в. для группы СТ ($p = 0,01$).

5. Предварительное лечение дупилумабом за 12 недель до начала и в продолжении курса АСИТ повысило безопасность АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БА.

6. Применение сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ позволило достичь контроля сопутствующих заболеваний (аллергический ринит, атопический дерматит и полипозный риносинусит) и улучшить качество жизни пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛ – антилейкотриеновый препарат

АР – аллергический ринит

АтД – атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

ДДБА – длительнодействующие β_2 агонисты

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИЛ – интерлейкин

IgE – иммуноглобулин E

sIgE – специфический IgE

КДП – клещи домашней пыли

КЖ – качество жизни

КТ – компьютерная томография

НЯ – нежелательные явления

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 сек

ОКС – оральные глюкокортикостероиды

ПРС – полипозный риносинусит

ПКИТ – Подкожная иммунотерапия

РФ – Российская Федерация

СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия

сГКС – системные глюкокортикостероиды

ТБА – тяжелая бронхиальная астма

ФЗ – федеральный закон

ФКР – федеральные клинические рекомендации

АСQ (Asthma Control Questionnaire) – опросник контроля астмы

AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) – опросник качества жизни при

БА

DLQI – Dermatology Life Quality Index

FOXP3 (forkhead box P3) – транскрипционный фактор, регулирующий развитие и функционирование регуляторных Т-клеток

GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по бронхиальной астме

Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) – Тест для оценки результатов лечения при синусите

Th2 – Т-хелперы 2 типа

TNSS Total Nasal Symptom Score – Общая оценка симптомов носа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии / С. Н. Авдеев, О. А. Волкова, И. В. Демко [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив.– 2020. – Т. 92, № 2. – С. 10–18.
2. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С. Н. Авдеев, Н. М. Ненашева, К. В. Жуденков [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 341–358.
3. Данные Российского регистра тяжелой бронхиальной астмы (РСАР) / А. С. Белевский, Н. М. Ненашева, Н. Ю. Кравченко [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 7. – С. 865–871.
4. Бронхиальная астма. Федеральные клинические рекомендации / Российское Респираторное Общество, Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов, Союз педиатров России. – Текст : электронный // Российское Респираторное Общество : [сайт]. – 2021. – URL: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf (дата обращения: 06.10.2022).
5. Ильина, Н. И. Моноклональные антитела в системе противоастматического лечения / Н. И. Ильина, О. М. Курбачева. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15. – № 3. – С. 5–15.
6. Влияние дупилумаба на экономическое бремя тяжелой бронхиальной астмы и атопического дерматита / И. С. Крысанов, В. С. Крысанова, О. И. Карпов [и др.]. – Текст : непосредственный // Качественная клиническая практика. – 2020. – № 3. – С. 15–26.
7. Возможности отечественного биосимиляра омализумаба в достижении контроля у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой: краткое сообщение / Д. С. Куличенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева [и др.]. – Текст :

непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 5–16.

8. Персонализированная таргетная терапия среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмы в России / Д. С. Куличенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2022. – № 4. – С. 44–52.

9. Курбачева, О. М. Возможно ли улучшение контроля бронхиальной астмы без увеличения доз глюкокортикостероидов? / О. М. Курбачева, К. С. Павлова. – Текст : непосредственный // Практическая пульмонология. – 2017. – № 2. – С. 4–21.

10. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы / О. М. Курбачева, А. В. Жестков, Д. А. Нагаткин [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 10–14.

11. Современный подход к выбору терапии бронхиальной астмы: от понимания клинических фенотипов к практическим аспектам / О. М. Курбачева, К. С. Павлова, И. Е. Козулина [и др.]. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21. – № 29. – С. 1452–1459.

12. Курбачева, О. М. Дупилумаб: основные аспекты и применение при T2-опосредованных заболеваниях / О. М. Курбачева, М. Е. Дынева, Н. И. Ильина. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 52–60.

13. Курбачева, О. М. Смена базисной терапии бронхиальной астмы как способ достижения контроля / О. М. Курбачева, К. С. Павлова. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 68–74.

14. Анализ клинической и экономической эффективности применения бенрализумаба в сравнении со стандартной терапией у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / С. В. Недогода, А. С. Саласюк, С. Н. Авдеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Фармакоэкономика. – 2023. – Т. 16, № 4. – С. 527–536.

15. Ненашева, Н. М. Возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы: реальности и перспективы / Н. М. Ненашева. – Текст : непосредственный // Медицинский Совет. – 2013. – № 6. – С. 16–26.
16. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа / Н. М. Ненашева, О. М. Курбачева, С. Н. Авдеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 227–244.
17. Ненашева, Н. М. Биологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы: новые цели и новые возможности лечения / Н. М. Ненашева. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2019. – № 15. – С. 50–61.
18. Ненашева, Н. М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы / Н. М. Ненашева. – Текст : непосредственный // Практическая пульмонология. – 2017. – № 4. – С. 3–9.
19. Ненашева, Н. М. Особенности атопической бронхиальной астмы у взрослых / Н. М. Ненашева, Б. Б. Буриев. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2009. – Т. 4. – С. 12–16.
20. Ненашева, Н. М. Тяжелая эозинофильная бронхиальная астма: новые возможности терапии / Н. М. Ненашева. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2018. – № 15. – С. 44–52.
21. Ненашева, Н. М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н. М. Ненашева. – Текст : непосредственный // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 2–11.
22. Павлова, К. С. Патогенетическая терапия аллергических заболеваний: возможности АСИТ в России / К. С. Павлова, О. М. Курбачева. – Текст : непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – С. 10–15.
23. Порошина, Ю. А. Ускоренный метод специфической иммунотерапии поллинозов. Методические рекомендации / Ю. А. Порошина, О. В. Полсачева, Е. В. Передкова. – М., 1988. – 12 с. – Текст : непосредственный.
24. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии / Российская Ассоциация Аллергологов и

Клинических Иммунологов. – Текст : электронный // Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов (РААКИ) : [сайт]. – 2013. – URL: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/103.html (дата обращения: 15.11.2024).

25. Саласюк, А. С. Дупилумаб при тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астме – экономические аспекты применения / А. С. Саласюк, М. Ю. Фролов, И. Н. Барыкина. – Текст : непосредственный // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 2. – С. 15–24.

26. Тимошенко, Д. О. Аллерген-специфическая иммунотерапия и данные реальной клинической практики / Д. О. Тимошенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 45–52.

27. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой, нуждающимся в лечении генно-инженерными биологическими препаратами, в Санкт-Петербурге / О. Н. Титова, В. А. Волчков, Н. А. Кузубова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский медицинский журнал. – 2023. – Т. 7, № 8. – С. 534–540.

28. Ушакова, Д. В. Эпидемиология бронхиальной астмы / Д. В. Ушакова, Е. Л. Никонов. – Текст : непосредственный // Терапия. – 2018. – № 2 (20). – С. 90–95.

29. Черняк, Б. А. Результаты аллерген-специфической иммунотерапии больных бронхиальной астмой, сочетающейся с аллергическим ринитом / Б. А. Черняк, Е. О. Сукманская, И. И. Воржева. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 22–28.

30. Чичкова, Н. В. История лекарственных средств, применяемых при бронхиальной астме: от античных времен до начала XXI века / Н. В. Чичкова, В. П. Фисенко. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 5. – С. 38–44.

31. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma.

A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma / I. Agache, J. Beltran, C. Akdis [et al.]. – Text : unmediated // Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2020. – Vol. 75, № 5. – P. 1023–1042.

32. Akdis, M. Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more / M. Akdis. – Text : unmediated // Current Opinion in Immunology. – 2006. – Vol. 18, № 6. – P. 738–744.

33. Clinical outcomes and emergency health care utilization in patients with severe asthma who continued, switched, or stopped biologic therapy: results from the CLEAR study / N. Ali, S. Chen, T. N. Tran [et al.]. – Text : unmediated // Chest. – 2022. – Vol. 162, № 4. – P. 714–728.

34. A critical evaluation of Anti-IL-13 and Anti-IL-4 strategies in severe asthma / D. Bagnasco, M. Ferrando, G. Varricchi [et al.]. – Text : unmediated // International Archives of Allergy and Immunology. – 2016. – Vol. 170, № 2. – P. 122–131.

35. Baldo, B. A. Immune- and Non-Immune-Mediated Adverse Effects of Monoclonal Antibody Therapy: A Survey of 110 Approved Antibodies / B. A. Baldo. – Text : unmediated // Antibodies. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 17.

36. Beasley, R. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC / R. Beasley. – Text : unmediated // The Lancet. – 1998. – Vol. 351, № 9111. – P. 1225–1232.

37. Advances and highlights in allergen immunotherapy: On the way to sustained clinical and immunologic tolerance / M. Berings, C. Karaaslan, C. Altunbulakli [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2017. – Vol. 140, № 5. – P. 1250–1260.

38. Anaphylaxis Associated With Allergen-Specific Immunotherapy, Omalizumab, and Dupilumab: A Real-World Study Based on the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System / S. Bian, P. Zhang, L. Li [et al.]. – Text : unmediated // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Vol. 12. – P. 627784.

39. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics / G. Blumberga, L. Groes, L. Haugaard [et al.]. – Text : unmediated // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 61, № 7. – P. 843–848.

40. Boni, E. Dose-dependence of protection from systemic reactions to venom immunotherapy by omalizumab / E. Boni, C. Incorvaia, M. Mauro. – Text : unmediated // *Clinical and Molecular Allergy*. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 1–6.

41. Borchers, A. T. Fatalities following allergen immunotherapy / A. T. Borchers, C. L. Keen, M. E. Gershwin. – Text : unmediated // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2004. – Vol. 27, № 2. – P. 119–128.

42. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma / L. C. Borish, H.S. Nelson, J. Corren [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2001. – Vol. 107, № 6. – P. 963–970.

43. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders / O. Boyman, C. Kaegi, M. Akdis [et al.]. – Text : unmediated // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 70, № 7. – P. 727–754.

44. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice / G. Brusselle, J. Kips, G. Joos [et al.]. – Text : unmediated // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 1995. – Vol. 12, № 3. – P. 254–259.

45. Bush, A. Pathophysiological mechanisms of asthma / A. Bush. – Text : unmediated // *Frontiers in Pediatrics*. – 2019. – Vol. 7. – P. 68.

46. Busse, W. W. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care / W. W. Busse. – Text : unmediated // *Allergology International*. – 2019. – Vol. 68, № 2. – P. 158–166.

47. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis / T. B. Casale, W. W. Busse, J. N. Kline [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 117, № 1. – P. 134–140.

48. Castillo, J. R. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment / J. R. Castillo, S. P. Peters, W. W. Busse. – Text : unmediated // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 918–927.

49. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma / M. Castro, J. Corren, I. D. Pavord [et al.]. – Text : unmediated // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 378, № 26. – P. 2486–2496.

50. Short-term subcutaneous grass pollen immunotherapy under the umbrella of anti-IL-4: A randomized controlled trial / A. M. Chaker, M. H. Shamji, F. A. Dumitru [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2016. – Vol. 137, № 2. – P. 452–461.

51. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A. G. Chuchalin, N. Khaltayev, N. Antonov [et al.]. – Text : unmediated // International Journal of COPD. – 2014. – Vol. 9. – P. 963–974.

52. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma / K. F. Chung, S. E. Wenzel, J. L. Brozek [et al.]. – Text : unmediated // European Respiratory Journal. – 2014. – Vol. 43, № 2. – P. 343–373.

53. Dual vaccination against IL-4 and IL-13 protects against chronic allergic asthma in mice / E. Conde, R. Bertrand, B. Balbino [et al.]. – Text : unmediated // Nature Communications. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 2574.

54. Dupilumab reduced exacerbations and improved lung functions in patients with moderate-to-severe asthma and prior exacerbations: Liberty Asthma Traverse Study / J. Corren, A. Papi, M. Castro [et al.]. – Text : unmediated // Chest. – 2022. – Vol. 162, № 4. – P. 804–814.

55. Effects of combination treatment with tezepelumab and allergen immunotherapy on nasal responses to allergen: A randomized controlled trial / J. Corren, D. Larson, M. C. Altman [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2023. – Vol. 151, № 1. – P. 192–201.

56. Short-term subcutaneous allergy immunotherapy and dupilumab are well tolerated in allergic rhinitis: A randomized trial / J. Corren, S. S. Saini, R. Gagnon [et

al.]. – Text : unmediated // *Journal of Asthma and Allergy*. – 2021. – Vol. 14. – P. 1275–1284.

57. P072 Functional respiratory imaging in patients with moderate-to-severe asthma: The VESTIGE trial / J. Cox, C. Fogarty, A. Papi [et al.]. – Text : unmediated // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2021. – Vol. 127, № 5. – P. S45–S46.

58. Croisant, S. Epidemiology of asthma: Prevalence and burden of disease / S. Croisant. – Text : unmediated // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2014. – Vol. 795. – P. 17–29.

59. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis / R. Dahl, A. Kapp, G. Colombo [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 118, № 2. – P. 434–440.

60. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis / A. Didier, H. J. Malling, M. Worm [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Vol. 120, № 6. – P. 1338–1345.

61. Dupilumab efficacy in steroid-dependent severe asthma by baseline oral corticosteroid dose / C. Domingo, J. F. Maspero, M. Castro [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2022. – Vol. 10, № 7. – P. 1785–1794.

62. Symptoms of persistent allergic rhinitis during a full calendar year in house dust mite-sensitive subjects / S. R. Downie, M. Andersson, J. Rimmer [et al.]. – Text : unmediated // *Allergy*. – 2004. – Vol. 59, № 4. – P. 406–414.

63. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease / A. L. Durham, G. Caramori, K. F. Chung [et al.]. – Text : unmediated // *Translational Research*. – 2016. – Vol. 167, № 1. – P. 60–76.

64. Sino-nasal outcome test-22: Cross-cultural adaptation and validation in Russian speaking patients / N. Eisenbach, S. Matot, A. Nemet [et al.]. – Text : unmediated // *Clinical Otolaryngology*. – 2020. – Vol. 45, № 3. – P. 400–406.

65. Anti-IL5 therapies for asthma / H. A. Farne, A. Wilson, C. Powell [et al.]. – Text : unmediated // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – Vol. 9, № 9. – P. CD010834.
66. Finlay, A. Y. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use / A. Y. Finlay, G. K. Khan. – Text : unmediated // Clinical and Experimental Dermatology. – 1994. – Vol. 19, № 3. – P. 210–216.
67. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis / A. J. Frew, R. J. Powell, C. J. Corrigan [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2006. – Vol. 117, № 2. – P. 319–325.
68. Gans, M. D. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes / M. D. Gans, T. Gavrilova. – Text : unmediated // Paediatric Respiratory Reviews. – 2020. – Vol. 36. – P. 118–127. – DOI: 10.1016/j.prrv.2019.08.002.
69. GINA committee Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2023 Update. – Text : electronic // Global Initiative for Asthma : [site]. – 2023. – URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf (accessed: 05.05.2025).
70. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma / G. Grünig, M. Warnock, A. E. Wakil [et al.]. – Text : unmediated // Science. – 1998. – Vol. 282, № 5397. – P. 2261–2263.
71. Feasibility of discontinuing biologics in severe asthma: An algorithmic approach / K. Hamada, K. Oishi, Y. Murata [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Asthma and Allergy. – 2021. – Vol. 14. – P. 1463–1472.
72. Hamelmann, E. Is there a role for anti-IgE in combination with specific allergen immunotherapy? / E. Hamelmann, C. Rolinck-Werninghaus, U. Wahn. – Text : unmediated // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2003. – Vol. 3, № 6. – P. 501–506.
73. Airway Remodeling in Asthma / K. P. Hough, M. L. Curtiss, T. J. Blain [et al.]. – Text : unmediated // Frontiers in Medicine. – 2020. – Vol. 7. – P. 191.

74. Ingram, J. L. IL-13 in asthma and allergic disease: Asthma phenotypes and targeted therapies / J. L. Ingram, M. Kraft. – Text : unmediated // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2012. – Vol. 130, № 4. – P. 829–842.

75. Severe asthma: Lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program / N. N. Jarjour, S. C. Erzurum, E. R. Bleecker [et al.]. – Text : unmediated // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2012. – Vol. 185, № 4. – P. 356–362.

76. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire / E. F. Juniper, A. S. Buist, F. M. Cox [et al.]. – Text : unmediated // Chest. – 1999. – Vol. 115, № 5. – P. 1265–1270.

77. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics / M. Jutel, I. Agache, S. Bonini [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2016. – Vol. 137, № 2. – P. 358–368.

78. Pharmacokinetics and Concentration-Response of Dupilumab in Patients With Seasonal Allergic Rhinitis / M. A. Kamal, Y. Franchetti, C. H. Lai [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Clinical Pharmacology. – 2022. – Vol. 62, № 5. – P. 693–703.

79. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis / J. Kuehr, J. Brauburger, S. Zielen [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2002. – Vol. 109, № 2. – P. 274–280.

80. Lam, H. Y. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and food allergies / H. Y. Lam, V. Tergaonkar, K. S. Ahn. – Text : unmediated // Bioscience Reports. – 2020. – Vol. 40, № 4. – P. BSR20200259.

81. Lambrecht, B. N. The Cytokines of Asthma / B. N. Lambrecht, H. Hammad, J. V. Fahy. – Text : unmediated // Immunity. – 2019. – Vol. 50, № 4. – P. 975–991.

82. Allergen immunotherapy and dupilumab in atopic dermatitis: Clinical efficacy and disparities in immunological indicators / J. Liu, L. Yang, Q. Xu [et al.]. –

Text : unmediated // World Allergy Organization Journal. – 2025. – Vol. 18, № 3. – P. 101–143.

83. Lombardi, C. Allergen immunotherapy as add-on to biologic agents C. Lombardi, G. W. Canonica, G. Passalacqua. – Text : unmediated // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2018. – Vol. 18, № 6. – P. 632–638.

84. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: A multi-center, open-label, phase IIIb study / N. Lugogo, C. Domingo, P. Chanez [et al.]. – Text : unmediated // Clinical Therapeutics. – 2016. – Vol. 38, № 9. – P. 2058–2070.

85. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma / M. Massanari, H. Nelson, T. Casale [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2010. – Vol. 125, № 2. – P. 383–389.

86. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity / D. R. Neill, S. H. Wong, A. Bellosi [et al.]. – Text : unmediated // Nature. – 2010. – Vol. 464, № 7293. – P. 1367–1370.

87. Cytokines, allergy, and asthma / P. L. Ngoc, D. R. Gold, A. O. Tzianabos [et al.]. – Text : unmediated // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – Vol. 5, № 2. – P. 161–166.

88. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up / A. Nopp, S. G. Johansson, J. Adédoyin [et al.]. – Text : unmediated // Allergy. – 2010. – Vol. 65, № 1. – P. 56–60.

89. IL-4/IL-13 axis as therapeutic targets in allergic rhinitis and asthma / S. M. Nur Husna, N. Md Shukri, N. S. Mohd Ashari [et al.]. – Text : unmediated // PeerJ. – 2022. – Vol. 10. – P. e13444.

90. Advances with glucocorticoids in the treatment of asthma: state of the art / J. Ora, L. Calzetta, M. G. Matera [et al.]. – Text : unmediated // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2020. – Vol. 21, № 18. – P. 2225–2236.

91. Ortega, H. Outcomes following mepolizumab treatment discontinuation: Real-world experience from an open-label trial / H. Ortega. – Text : unmediated // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. – 2019. – Vol. 15, № 1. – P. 37.
92. Osborne, M. The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study / M. Osborne, M. Deffebach. – Text : unmediated // Annals of Allergy, Asthma and Immunology. – 2004. – Vol. 92, № 1. – P. 24–29.
93. Research needs in allergy: An EAACI position paper, in collaboration with EFA / N. G. Papadopoulos, I. Agache, S. Bavbek [et al.]. – Text : unmediated // Clinical and Translational Allergy. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 21.
94. Biological therapy of severe asthma with dupilumab, a dual receptor antagonist of interleukins 4 and 13 / C. Pelaia, G. Pelaia, C. Crimi [et al.]. – Text : unmediated // Vaccines. – 2022. – Vol. 10, № 6. – P. 974.
95. Molecular targets for biological therapies of severe asthma / C. Pelaia, C. Crimi, A. Vatrella [et al.]. – Text : unmediated // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 603312.
96. Biologic therapy and novel molecular targets of severe asthma / A. N. Pepper, H. Renz, T. B. Casale [et al.]. – Text : unmediated // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 909–916.
97. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper / B. Pfaller, J. José Yepes-Nuñez, I. Agache [et al.]. – Text : unmediated // Allergy. – 2021. – Vol. 76, № 1. – P. 71–89.
98. Pfützner, W. Use of biologics in allergen immunotherapy / W. Pfützner, M. Schuppe. – Text : unmediated // Allergologie Select. – 2021. – Vol. 5, № 1. – P. 1–6.
99. Asthma / C. Porsbjerg, E. Melén, L. Lehtimäki [et al.]. – Text : unmediated // The Lancet. – 2023. – Vol. 401, № 10379. – P. 858–873.
100. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma / K. F. Rabe, P. Nair, G. Brusselle [et al.]. – Text : unmediated // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 378, № 26. – P. 2475–2485.

101. The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children / C. Rolinck-Werninghaus, E. Hamelmann, T. Keil [et al.]. – Text : unmediated // *Allergy*. – 2004. – Vol. 59, № 9. – P. 973–979.

102. Schulze, J. Beekeepers anaphylaxis: Successful immunotherapy covered by omalizumab / J. Schulze, M. Rose, S. Zielen. – Text : unmediated // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62, № 8. – P. 963–964.

103. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma / M. H. Shamji, H. Sharif, J. A. Layhadi [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 149, № 3. – P. 791–801.

104. Shamji, M. H. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers / M. H. Shamji, S. R. Durham. – Text : unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 140, № 6. – P. 1485–1498.

105. Factors leading to discontinuation of biologic therapy in patients with severe asthma / J. Silver, M. Bogart, N. A. Molfino [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of Asthma*. – 2022. – Vol. 59, № 9. – P. 1796–1804.

106. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist / R. E. Slager, B. A. Otulana, G. A. Hawkins [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 130, № 2. – P. 516–522.

107. Omalizumab in the prevention of anaphylaxis during immunotherapy: A case report / I. Stelmach, A. Sztafińska, K. Woicka-Kolejwa [et al.]. – Text : unmediated // *Postepy Dermatologii i Alergologii*. – 2014. – Vol. 31, № 3. – P. 194–196.

108. Stern, J. Asthma epidemiology and risk factors / J. Stern, J. Pier, A. A. Litonjua. – Text : unmediated // *Seminars in Immunopathology*. – 2020. – Vol. 42, № 1. – P. 5–15.

109. Overcoming severe adverse reactions to venom immunotherapy using anti-IgE antibodies in combination with a high maintenance dose / E. Stretz, E. M. Opper, H. C. R  wer [et al.]. – Text : unmediated // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2017. – Vol. 47, № 12. – P. 1596–1604. – DOI: 10.1111/cea.12997.

110. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3) / A. Syed, M. A. Garcia, S. C. Lyu [et al.]. – Text : unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 133, № 2. – P. 500–510.

111. IL9 leads to airway inflammation by inducing IL13 expression in airway epithelial cells / U. A. Temann, Y. Laouar, E. E. Eynon [et al.]. – Text : unmediated // *International Immunology*. – 2007. – Vol. 19, № 1. – P. 1–10.

112. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial / J. C. Virchow, V. Backer, P. Kuna [et al.]. – Text : unmediated // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315, № 16. – P. 1715–1725.

113. Zielen, S. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: A randomized controlled trial / S. Zielen, P. Kardos, E. Madonini. – Text : unmediated // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 126, № 5. – P. 942–949.

114. Economic Evaluation of Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Cost-Utility Analysis / M. Zimmermann, D. Rind, R. Chapman [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Drugs in Dermatology*. – 2018. – Vol. 17, № 7. – URL: <https://jddonline.com/articles/economic-evaluation-of-dupilumab-for-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-a-cost-utility-analysis-S1545961618P0750X/> (accessed: 17.03.2025).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Протокол проведения сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов ускоренным методом для пациентов со средне-тяжелой и тяжелой атопической БА

Протокол проведения АСИТ у пациентов со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой на фоне проведения терапии дупилумабом	
1 этап	<ul style="list-style-type: none"> • Проведение общеклинического (общий анализ крови) и аллергологического обследования (кожные пробы, специфические IgE) • Установление причинно-значимых аллергенов • Определение степени контроля БА с использованием опросника (АСQ) и результатов спирометрии, данных объективного осмотра, оценки количества обострений потребовавших госпитализацией и приема сГКС за предшествующие 12 мес • Исключение иных (кроме неконтролируемой БА) противопоказаний для проведения АСИТ
2 этап	<p>Оценка:</p> <ul style="list-style-type: none"> • правильности выполнения техники ингаляций • адекватности базисной терапии, режима дозирования ингаляторов • комплаенса пациента
3 этап	<p>При недостаточном контроле БА на фоне стандартной базисной противоастматической терапии и отсутствии противопоказаний к назначению дупилумаба рекомендовано начать лечение дупилумабом в режиме согласно инструкции: начальная доза препарата составляет 600 мг (2 инъекции по 300 мг), затем – 300 мг каждые 2 недели.</p>
4 этап	<p>Через 3 месяца от начала терапии дупилумабом оценить уровень контроля над симптомами БА при помощи опросника АСQ, показателей спирометрии и данных объективного осмотра</p>
5 этап	<p>При достижении контроля над симптомами БА инициировать курс АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом на фоне продолжения терапии дупилумабом</p> <p>При отсутствии контроля над симптомами БА продолжить терапию дупилумабом до 6 месяцев (с последующей оценкой контроля)</p>
6 этап	<p>При проведении курса АСИТ регулярно оценивать контроль над симптомами БА при помощи опросника АСQ, результатов спирометрии и данных объективного осмотра.</p> <p>При ухудшении контроля над симптомами пересмотреть протокол АСИТ (приостановить АСИТ до стабилизации состояния, при возвращении к протоколу - возможно повторить предыдущую дозу или отступить на несколько шагов назад, изменить режим терапии в плане сокращения количества инъекций в сутки и увеличения интервалов между инъекциями)</p>
7 этап	<p>После завершения курса АСИТ при сохранении контроля БА завершить терапию дупилумабом</p>

Опросник контроля астмы (АСQ)

<p>Пациент должен ответить на вопросы. Ответ, наиболее точно отражающий его состояние на прошлой неделе, необходимо вписывать в квадрат, соответствующий визиту.</p>	
<p>Вопрос 1. Насколько часто в течение прошлой недели, в среднем, Вы просыпались по ночам из-за приступов астмы?</p> <p>0 никогда 1 почти никогда 2 редко 3 несколько раз 4 много раз 5 много раз 6 не могу спать из-за астмы</p>	
<p>Вопрос 2. Насколько тяжелыми, в среднем, были симптомы астмы, когда Вы просыпались по утрам в течение прошлой недели?</p> <p>0 симптомы отсутствуют 1 очень легкие симптомы 2 легкие симптомы 3 умеренные симптомы 4 весьма тяжелые симптомы 5 тяжелые симптомы 6 очень тяжелые симптомы</p>	
<p>Вопрос 3. В целом, испытывали ли Вы какие-нибудь ограничения при выполнении работы по причине астмы в течение прошлой недели?</p> <p>0 никогда 1 очень редко 2 редко 3 достаточно часто 4 часто 5 очень часто 6 почти постоянно</p>	
<p>Вопрос 4. В целом, сколько времени у Вас продолжались эпизоды свистящих хрипов в течение прошлой недели?</p> <p>0 никогда 1 очень редко 2 редко 3 достаточно часто 4 часто 5 очень часто 6 почти постоянно</p>	
<p>Вопрос 5. В целом, сколько времени у Вас продолжались эпизоды свистящих хрипов в течение прошлой недели?</p> <p>0 никогда 1 почти никогда 2 очень недолго 3 некоторое время 4 значительное время 5 большую часть времени 6 все время</p>	

Вопрос 6. В среднем, сколько впрыскиваний/ингаляций бронхолитического препарата кратковременного действия в день Вы делали в течение прошлой недели?	
0 ни разу	
1 обычно 1-2 впрыскивания/ингаляции	
2 обычно 3-4 впрыскивания/ингаляции	
3 обычно 5-8 впрыскиваний/ингаляций	
4 обычно 9-12 впрыскиваний/ингаляций	
5 обычно 13-16 впрыскиваний/ингаляций	
6 обычно больше 16 впрыскиваний/ингаляций	
Итого (сумма баллов)	
Total score (сумма баллов/6)	

**Опросник по качеству жизни больных бронхиальной астмой со
стандартными категориями видов деятельности (AQLQ (S))**

В какой степени из-за астмы вы были ограничены в перечисленных ниже видах деятельности в течение последних 2-х недель?							
	Полностью ограничен (а)	Чрезвычайно ограничен (а)	Очень ограничен (а)	Умеренно ограничен (а)	Немного ограничен (а)	Чуть-Чуть ограничен (а)	Совсем не ограничен (а)
НАПРЯЖЕННАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (например, быстрая ходьба, выполнение упражнений, взбегание по лестнице, занятие спортом)	1	2	3	4	5	6	7
СПОКОЙНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (например, прогулки, домашняя работа, работа в саду, покупки, подъём по лестнице)	1	2	3	4	5	6	7
ОБЩЕНИЕ (например, разговоры, игры с домашними животными и детьми, посещение друзей и родственников)	1	2	3	4	5	6	7
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ, СВЯЗАННАЯ С РАБОТОЙ/УЧЕБОЙ* (выполнение служебных/учебных заданий)	1	2	3	4	5	6	7
СОН	1	2	3	4	5	6	7
НАСКОЛЬКО СИЛЬНЫЕ ДИСКОМФОРТ ИЛИ ОГОРЧЕНИЕ ВЫ ИСПЫТЫВАЛИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 2 НЕДЕЛИ							
Насколько сильные дискомфорт или огорчение Вы испытывали за последние 2 недели из-за СКОВАННОСТИ В ГРУДИ?	1	2	3	4	5	6	7
В ЦЕЛОМ, КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 2 НЕДЕЛИ ВЫ:							
чувствовали ОЗАБОЧЕННОСТЬ ПО ПОВОДУ ТОГО, ЧТО У ВАС АСТМА?	1	2	3	4	5	6	7
чувствовали ОДЫШКУ из-за астмы?	1	2	3	4	5	6	7
испытывали симптомы астмы ИЗ-ЗА ВОЗДЕЙСТВИЯ ТАБАЧНОГО ДЫМА?	1	2	3	4	5	6	7
чувствовали ХРИПЫ в груди?	1	2	3	4	5	6	7
чувствовали необходимость ИЗБЕГАТЬ СИТУАЦИЙ ИЛИ ОБСТАНОВКИ ИЗ- ЗА ТАБАЧНОГО ДЫМА?	1	2	3	4	5	6	7

НАСКОЛЬКО СИЛЬНЫЕ ДИСКОМФОРТ ИЛИ ОГОРЧЕНИЕ ВЫ ИСПЫТЫВАЛИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 2 НЕДЕЛИ?							
Насколько сильные дискомфорт или огорчение Вы испытывали за последние 2 недели из-за КАШЛЯ?	1	2	3	4	5	6	7
В ЦЕЛОМ, КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 2 НЕДЕЛИ ВЫ:							
чувствовали себя РАССТРОЕННЫМ (ОЙ) ИЛИ ОГОРЧЁННЫМ (ОЙ) из-за астмы?	1	2	3	4	5	6	7
испытывали ЧУВСТВО ТЯЖЕСТИ В ГРУДИ?	1	2	3	4	5	6	7
В ЦЕЛОМ, КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 2 НЕДЕЛИ ВЫ:							
чувствовали ОЗАБОЧЕННОСТЬ В СВЯЗИ С НЕОБХОДИМОСТЬЮ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ЛЕКАРСТВА от астмы?	1	2	3	4	5	6	7
испытывали потребность ОТКАШЛЯТЬСЯ?	1	2	3	4	5	6	7
испытывали симптомы астмы из-за ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЫЛИ?	1	2	3	4	5	6	7
испытывали ЗАТРУДНЁННЫЙ ВЫДОХ из-за астмы?	1	2	3	4	5	6	7
чувствовали необходимость ИЗБЕГАТЬ СИТУАЦИЙ ИЛИ ОБСТАНОВКИ ИЗ-ЗА ПЫЛИ?	1	2	3	4	5	6	7
ПРОСЫПАЛИСЬ УТРОМ С СИМПТОМАМИ АСТМЫ?	1	2	3	4	5	6	7
испытывали СТРАХ, ЧТО У ВАС НЕТ ПОД РУКОЙ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ?	1	2	3	4	5	6	7
испытывали ЗАТРУДНЁННОЕ ДЫХАНИЕ?	1	2	3	4	5	6	7
испытывали симптомы астмы ИЗ-ЗА ВЛИЯНИЯ ПОГОДЫ ИЛИ ЗАГРЯЗНЁННОГО ВОЗДУХА?	1	2	3	4	5	6	7
ПРОСЫПАЛИСЬ НОЧЬЮ из-за астмы?	1	2	3	4	5	6	7
ИЗБЕГАЛИ ИЛИ ОГРАНИЧИВАЛИ ВЫХОД НА УЛИЦУ ИЗ-ЗА ПОГОДЫ ИЛИ ЗАГРЯЗНЁННОГО ВОЗДУХА?	1	2	3	4	5	6	7
В ЦЕЛОМ, КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 2 НЕДЕЛИ ВЫ:							
испытывали симптомы астмы ИЗ-ЗА ВОЗДЕЙСТВИЯ РЕЗКИХ ЗАПАХОВ ИЛИ ПАРФЮМЕРИИ?	1	2	3	4	5	6	7
БОЯЛИСЬ УДУШЬЯ?	1	2	3	4	5	6	7
чувствовали необходимость ИЗБЕГАТЬ СИТУАЦИЙ ИЛИ ОБСТАНОВКИ ИЗ-ЗА РЕЗКИХ ЗАПАХОВ ИЛИ ПАРФЮМЕРИИ?	1	2	3	4	5	6	7
чувствовали, что астма МЕШАЕТ ВАМ ХОРОШО СПАТЬ НОЧЬЮ?	1	2	3	4	5	6	7

. чувствовали, что ДЫХАНИЕ ТРЕБУЕТ БОЛЬШИХ УСИЛИЙ?	1	2	3	4	5	6	7
НАСКОЛЬКО ВЫ БЫЛИ ОГРАНИЧЕНЫ В ТЕЧЕНИЕ 2 ПОСЛЕДНИХ НЕДЕЛЬ?							
Вспомните ОБО ВСЕХ ДЕЛАХ, которыми Вам хотелось бы заниматься в течение 2 последних недель. Какое количество из них вы не смогли сделать из-за астмы?	1	2	3	4	5	6	7
В целом, ИЗ ВСЕГО, ЧТО ВЫ ДЕЛАЛИ на протяжении последних двух недель, насколько Вы были ограничены из-за астмы?	1	2	3	4	5	6	7

ФИО Добровольца: _____

Дата заполнения: _____

Опросник для пациентов страдающих полипозным риносинуситом Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22)

Пациент: _____	SINO-NASAL OUTCOME TEST (SNOT-22)						Дата: _____
	Не беспокоит	Почти не беспокоит	Незначительно беспокоит	Значительно беспокоит	Сильно беспокоит	Крайне сильно беспокоит	5 наиболее важных проблем
1. Учитывая, насколько серьезна проблема, с которой Вы сталкиваетесь, и как часто это происходит, пожалуйста, оцените каждый пункт ниже на предмет того, насколько он "серьезен", обведя кружком цифру, соответствующую Вашему самочувствию по этой шкале: <input type="checkbox"/>							
1. Необходимость сморкаться	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
2. Заложенность носа	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
3. Чихание	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
4. Ринорея (водянистые выделения из носа)	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
5. Кашель	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
6. Пост-назальный затек (стекание слизи из носа по задней стенке в глотку)	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
7. Густые выделения из носа	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
8. Заложенность ушей	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
9. Головокружение	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
10. Боль в ушах	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
11. Боль или чувство давления/распирания в области лица	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
12. Снижение обоняния/вкуса	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
13. Трудности при засыпании	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
14. Ночные пробуждения	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
15. Нехватка хорошего ночного сна	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
16. Разбитость после пробуждения	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
17. Чувство усталости/утомляемости в течение дня	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
18. Снижение работоспособности	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
19. Снижение концентрации внимания	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
20. Разочарование/беспокойство/раздражительность	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
21. Чувство подавленности/огорчения	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
22. Чувство смущения	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
2. Пожалуйста, отметьте наиболее важные пункты, влияющие на ваше здоровье (максимум 5 пунктов) _____							

**Опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими
заболеваниями DQLI (dermatological quality life index)**

ФИО пациента: _____

Дата заполнения (дд.мм.гггг): _____

1.	На протяжении последней недели насколько сильно беспокоили Вас зуд, чувствительность, болезненность или жжение кожи?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет
2.	На протяжении последней недели насколько сильно Вы чувствовали смущение или неловкость из-за состояния Вашей кожи?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет
3.	На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вашим походам за покупками, уходу за домом или садом?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет Ко мне не относится
4.	На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды, которую Вы надевали?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет Ко мне не относится
5.	На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на Вашу социальную жизнь или досуг?	Сильно Незначительно Совсем нет Ко мне не относится
6.	На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло Ваши занятия спортом?	Сильно Незначительно Совсем нет Ко мне не относится
7.	На протяжении последней недели полностью ли состояние Вашей кожи не позволяло Вам работать или учиться?	Да Нет Ко мне не относится
8.	На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи создавало проблемы с Вашим партнером(-шей) или Вашими близкими друзьями или родственниками?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет Ко мне не относится
9.	На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи было причиной Ваших каких бы то ни было сексуальных проблем?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет Ко мне не относится
10.	На протяжении последней недели насколько сильно лечение Вашего кожного заболевания создавало Вам сложности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время?	Очень сильно Сильно Незначительно Совсем нет Ко мне не относится

Подпись _____

Пожалуйста, проверьте, ответили ли Вы на КАЖДЫЙ вопрос. Спасибо.