

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

Научный руководитель:

Кандидат медицинских наук **Павлова Ксения Сергеевна**

Официальные оппоненты:

Ненашева Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Левина Юлия Григорьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 68.1.002.01 в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России и на сайте:

<http://nrcii.ru/dissertatsionnyy-sovet/zashchity-dissertatsiy/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук

Шиловский Игорь Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма (БА) является серьезной медико-социальной проблемой, так как является одной из важных причин инвалидизации и смертности населения. Хотя к категории неконтролируемой тяжелой БА относится менее 5 % от числа всех пациентов с БА, именно на них приходится более 50 % экономических затрат, предназначенных на заболевание в целом [Н. М. Ненашева и др., 2020]. Тяжелые обострения требуют стационарного лечения, нередко с использованием реанимационных подразделений, а для лечения любого обострения применяются системные глюкокортикостероиды (сГКС), обладающие выраженными побочными действиями. В итоге терапия, приводящая к снижению количества обострений БА, является мерой, сберегающей ресурсы здравоохранения и сокращающей количество дней нетрудоспособности [О. Н. Титова и др., 2023].

Применение моноклональных антител открыло новую эру в терапии пациентов с тяжелой БА, позволяя улучшать качество жизни (КЖ) пациентов, снижать количество обострений, необходимость применения сГКС и минимизировать риски осложнений стероидной терапии. При этом в настоящий момент не существует рекомендаций, определяющих продолжительность терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), а данные клинических исследований, оценивающих сохранение эффектов после отмены ГИБП разноречивы, но преимущественно свидетельствуют об ухудшении контроля на фоне отмены ГИБП. Аллерген-специфическая иммунотерапия (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 тяжелой БА, но проблема проведения АСИТ у данной категории пациентов заключается в том, что достижение контроля тяжелой БА представляет сложность, а неконтролируемая БА является противопоказанием для АСИТ. Достижение контроля симптомов 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 тяжелой БА. Большинство

проведенных исследований посвящено изучению сочетанного применения омализумаба и АСИТ, главным образом, при аллергическом рините (АР).

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

Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности

Тема диссертации полностью соответствует специальности «3.2.7. Иммунология» (области 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 исследования

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. В мировой литературе существуют единичные публикации о сочетанном применении дупилумаба и АСИТ при лечении пациентов с АР, но отсутствуют данные о применении данной схемы лечения у пациентов с БА. 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 тяжелой БА.

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 АСИТ у пациентов с тяжелой БА. Впервые изучены особенности проведения АСИТ водно-солевыми экстрактами (ВСЭ) 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 АСИТ, таким образом, потенциально оказывает влияние на патогенез atopических заболеваний, повышая эффективность и безопасность этиотропного лечения. Впервые показано, что применение дупилумаба позволяет минимизировать риски развития системных реакций у пациентов с тяжелой БА в процессе проведения АСИТ. Впервые показано, что проведение кратковременного (4-месячного) курса дупилумаба в сочетании с АСИТ приводит к достижению контроля и продолжительному (не менее 36 недель) сохранению его у пациентов с тяжелой БА даже после завершения терапии, что также сопровождается

улучшением течения таких сопутствующих заболеваний, как АР, атопический дерматит (АтД), полипозный риносинусит (ПРС).

Теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит во вкладе в трактовку иммунопатогенеза тяжелой БА и обосновании новых терапевтических подходов с позиций патогенетически направленного воздействия. Работа демонстрирует, что блокада ключевых звеньев Т2-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 ГИБП, 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 Т2-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 ВСЭ аллергенов ускоренным методом для пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БА, 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 БА. 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 БА. Определены факторы риска развития тяжелых реакций во время проведения АСИТ ВСЭ аллергенов ускоренным методом для пациентов с тяжелой БА и разработан комплекс мероприятий, повышающих безопасность АСИТ. Предложенная концепция проведения АСИТ у пациентов с тяжелой БА практикуется в клинической практике отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России при ведении сложных пациентов с тяжелой

БА, устойчивой к стандартной терапии. Разработанный подход позволяет повысить эффективность лечения, сократить частоту обострений и госпитализаций, снизить потребность в сГКС и улучшить КЖ пациентов. Предложенная концепция проведения АСИТ у пациентов с тяжелой БА, основанная на результатах работы, может быть включена в федеральные клинические рекомендации по лечению БА, 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 ВСЭ 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 АСИТ у взрослых пациентов, страдающих средне-тяжелой и тяжелой БА, 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 был 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 ИЛ-4Ra-субъединицей, позволяет создать благоприятные условия для проведения аллерген-специфической иммунотерапии за счет подавления Т2-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 работы

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на XVIII Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (г. Москва, 8-9 июня 2022 г.); Образовательном портале Medtouch ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России с онлайн-трансляцией (г. Москва, 28 сентября 2022 г.); Научно-практической конференции «Трудный диагноз в амбулаторной практике» с онлайн-трансляцией на платформе Медзнания (г. Москва, 25 ноября 2022 г.); Международном конгрессе по молекулярной иммунологии и аллергологии (ИМАС-2022) (г. Москва, 1-2 декабря 2022 г.); Научно-практической конференции НМИЦ пульмонологии (Сеченовский Университет) «Актуальные вопросы пульмонологии: просто о сложном» (г. Москва, 02 декабря 2022 г.); Научно-практической конференции ЦФО «Актуальные вопросы аллергологии и респираторной медицины» (г. Москва, 14 сентября 2024 г.); Научно-практической конференции ЦФО «Интеграция науки и практики в аллергологии и респираторной медицины» (г. Москва, 13 сентября 2025 г.). Апробация диссертации состоялась на

заседании ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России
28 мая 2025 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 ВСЭ аллергенов ускоренным методом причинно-значимыми аллергенами у пациентов с тяжелой БА 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 9 печатных работ в том числе 6 статей 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», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Список сокращений», «Список литературы», «Приложения». Библиография включает 114 источников, в том числе 30 отечественных и 84 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет, страдающих среднетяжелой или тяжелой БА (анамнез не менее 2 лет, оценка степени тяжести согласно GINA 2019) с отсутствием контроля БА (данные опросника Asthma Control Questionary-6 (ACQ-6) $\geq 1,5$ балла; наличие не менее 1 и не более 3 тяжелых обострений БА за предшествующие 12 месяцев; объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) при проведении спирометрии менее 80 % от должных величин); ранее не получавшие терапию ГИБП (в течение последних 3 лет) и АСИТ (в течение последних 5 лет).

На этапе скрининга всем пациентам проводилось общеклиническое, аллергологическое обследование (определение уровня общего IgE и специфических IgE к респираторным аллергенам в сыворотке крови, Phadia ImmunoCAP, постановка кожных тестов с ВСЭ аллергенов), спирометрия, физикальное обследование.

Пациенты были случайным образом рандомизированы в 3 группы по 20 добровольцев в каждой группе. Все участники исследования получали стандартную терапию (СТ) в соответствии с тяжестью течения БА (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Группа 1 (СТ+АСИТ+ДУПИ): пациентам в течение 3 месяцев проведен кратковременный курс иммунобиологической терапии дупилумабом; в случае достижения контроля БА через 12–14 недель был инициирован курс АСИТ ВСЭ причинно-значимых аллергенов ускоренным методом.

Группа 2 (СТ+АСИТ): В случае достижения контроля на стандартной терапии через 12–14 недель был инициирован курс АСИТ ВСЭ аллергенов ускоренным методом.

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

Критерии оценки эффективности лечения. Критериями оценки достижения и поддержания контроля явилась динамика результатов, полученных с помощью субъективных (заполнения опросников ACQ-6 и Asthma Questionary 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 и 52 недели от начала исследования). Достижением контроля над симптомами БА считался результат опросника ACQ-6 менее 0,75 балла и показатель ОФВ1 70 % и более от должных величин.

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, 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 КЖ в соответствии с нозологической формой заболевания. Так, учитывали результаты заполнения опросника Total Nasal Symptom Score (TNSS) – для пациентов с АР, опросника Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) – для пациентов,

страдающих ПРС, опросника для оценки индекса КЖ у пациентов с АД Dermatology Life Quality Index (DLQI).

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).

АСИТ ускоренным методом водно-солевыми аллергенами. Ускоренный подкожный метод АСИТ разработан Ю.А. Порошиной с соавторами в 1988 г. [Ю. А. Порошина и др., 1988] и состоит из этапа наращивания дозы отечественными ВСЭ 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. В данном исследовании на этапе достижения максимальной терапевтической дозы пациенты получали инъекции ВСЭ 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.

Статистический анализ

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 $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

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 был разработан Протокол проведения сочетанной терапии дупилумабом и АСИТ ВСЭ аллергенов ускоренным методом для пациентов со средне-тяжелой и тяжелой атопической БА (Таблица 1).

Таблица 1 – Протокол проведения АСИТ у пациентов со средне-тяжелой 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 месяцев • 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	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
4 этап	Через 3 месяца от начала терапии дупилумабом оценить уровень контроля над симптомами БА при помощи опросника АСQ, показателей спирометрии и данных объективного осмотра
5 этап	При достижении контроля над симптомами БА инициировать курс АСИТ водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов ускоренным методом на фоне продолжения терапии дупилумабом При отсутствии контроля над симптомами БА продолжить терапию дупилумабом до 6 месяцев (с последующей оценкой контроля)
6 этап	При проведении курса АСИТ регулярно оценивать контроль над симптомами БА при помощи опросника АСQ, результатов спирометрии и данных объективного осмотра. 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)
7 этап	После завершения курса АСИТ при сохранении контроля БА завершить терапию дупилумабом

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 ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с длительно действующими β_2 агонистами 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). Пациенты были рандомизированы случайным образом на 3 группы по 20 человек в каждой. Статистически значимого различия по тяжести течения заболевания, по демографическим характеристикам, по количеству обострений и наличию сопутствующих патологии выявлено не было. У всех пациентов отмечено наличие сопутствующих заболеваний: у 60 – АР, у 30 – ПРС с полипами носа, у 38 – АтД.

В структуре сенсibilизации превалировала сенсibilизация к аллергенам домашней пыли (выявлена у всех 60 пациентов), у 30 пациентов – к аллергенам клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), у 26 – к аллергенам пыльцы березы, у 32 – 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. Проанализировав данные анамнеза и результаты аллергологического обследования, были выявлены более предпочтительные лечебные аллергены. Учитывая наличие клинически значимой бытовой сенсibilизации, все получали АСИТ аллергеном домашней пыли, а также смесью какого-либо пыльцевого аллергена. Так, в группе СТ+АСИТ+ДУПИ 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.

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, над 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). 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 недели $1,59 \pm 0,51$ [$p = 0,105$]).

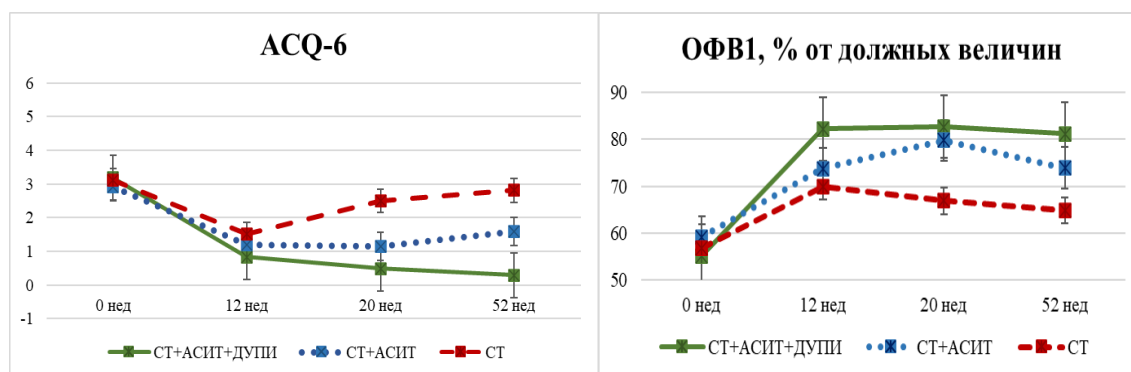


Рисунок 2 – Динамика оценки АСQ-6 у пациентов в исследуемых группах в контрольных точках.
Динамика оценки ОФВ 1 (% от должных величин) у пациентов в исследуемых группах в контрольных точках

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 $\Delta 25,2$ %, тогда как в группе лечения СТ+АСИТ – $\Delta 15,5$ %, а в группе СТ – $\Delta 12,9$ %.

Во всех группах нам удалось достичь целевых показателей ОФВ1, которые не являются противопоказанием для проведения АСИТ (70 % и более). В группе СТ+АСИТ+ДУПИ на фоне лечения дупилумабом 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). 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 2).

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 $3,43 \pm 0,70$ [$p = 0,0001$]) (Рисунок 3).

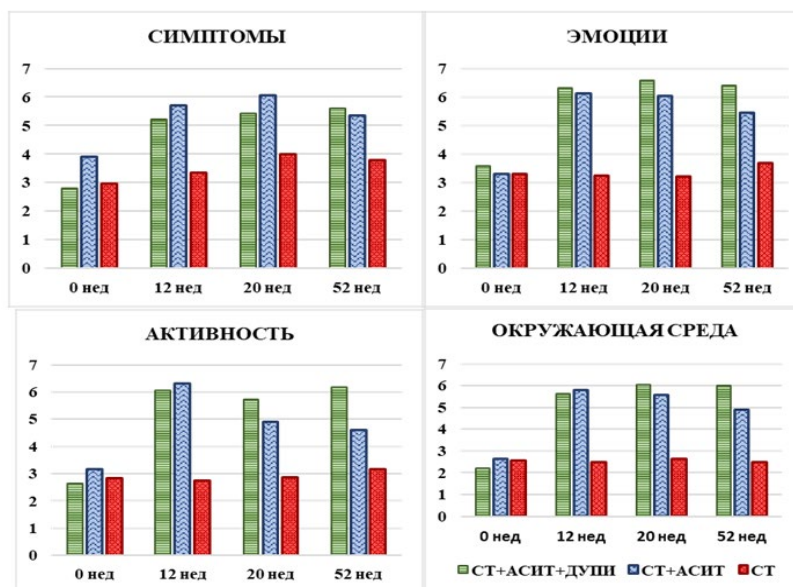


Рисунок 3 – Динамика оценки качества жизни, связанного с астмой (Asthma Questionary Quality of Life, AQLQ) у пациентов в исследуемых группах в контрольных точках

При этом не было получено статистически достоверных различий при оценке КЖ, связанного с БА в двух других группах (Рисунок 3).

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 1 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 положительным 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 $6,3 \pm 10,0$ [$p = 0,012$].

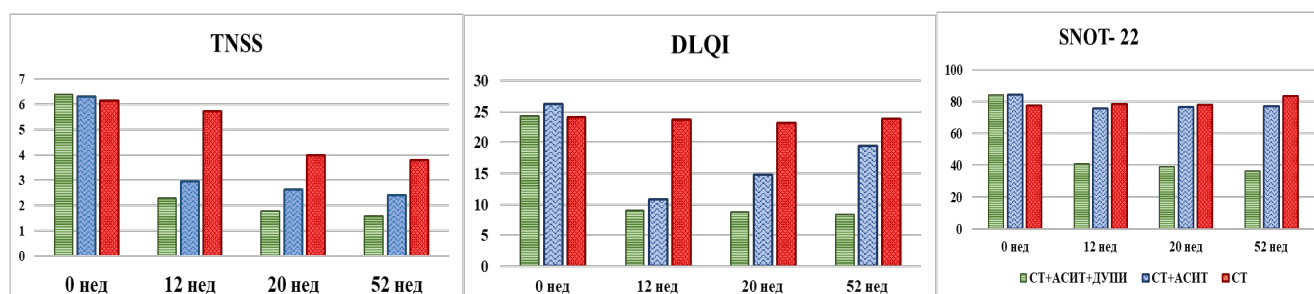


Рисунок 4 – Динамика оценки назальных симптомов Total Nasal Symptom Score (TNSS) у пациентов с аллергическим ринитом в исследуемых группах в контрольных точках. Динамика оценки качества жизни, связанного с дерматитом Dermatology Life Quality Index (DLQI) у пациентов с атопическим дерматитом в исследуемых группах в контрольных точках. Динамика оценки назальных симптомов Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) у пациентов с полипозным риносинуситом в исследуемых группах в контрольных точках

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 одного 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 2).

Таблица 2 – Оценка обострений БА в исследуемых группах в ходе исследования, Ме [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]

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 лечение дупилумабом).

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 3). У 6 пациентов из группы СТ+АСИТ в ходе проведения АСИТ было отмечено развитие системных реакций легкой и средней степени тяжести.

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 3).

Таблица 3 – 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 количества 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

Важным критерием оценки рисков осложнений при проведении АСИТ у пациентов с БА стоит рассматривать 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги

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 ВСЭ 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 (АР, АтД, ПРС), 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 БА 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Павлова, К. С. Вариабельность ответа на стандартную фармакотерапию у пациентов с бронхиальной астмой / К. С. Павлова, Д. С. Мдинарадзе,

О. М. Курбачева. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2019. – № 2. – С. 20–25. – DOI: 10.36691/RAJ.2019.2.42283 (категория K2, Q4 по SJR).

2. Павлова, К.С. Сохранение приверженности к терапии как гарантия эффективности СЛИТ / К. С. Павлова, Д.С. Мдинарадзе. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2020. – № 2. – С. 61–66 (категория K2, Q4 по SJR).

3. Куличенко, Д. С. Персонализированная таргетная терапия атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения в России / Д. С. Куличенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева, Н. И. Ильина. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2022. – № 4. – С. 15–23. (категория K1, Q4 по SJR).

4. Павлова, К. С. Омализумаб в лечении сезонных обострений тяжёлого аллергического ринита / К. С. Павлова, Д. С. Куличенко, О. М. Курбачева. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 164–174. (категория K2, Q4 по SJR).

5. Куличенко, Д. С. Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией у пациентов, страдающих среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой / Д. С. Куличенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева, Н. И. Ильина. – Текст : непосредственный // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4, № 8. – С. 13–23. (категория K3, Q4 по SJR).

6. Куличенко, Д. С. Возможности отечественного биосимиляра омализумаба в достижении контроля у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой: краткое сообщение / Д. С. Куличенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева, Н. И. Ильина. – Текст : непосредственный // Российский аллергологический журнал. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 5–16. (категория K2, Q4 по SJR).

Публикации в материалах научных конгрессов и конференций

1. ANTI-IL-5 treatment of asthma and chronic sinusitis with nasal polyps patients as a feasibility to achieve control in both conditions / K. Pavlova, D. Mdinardze, M. Dyneva [et al.]. – Text : electronic // Allergy. – 2019. – Vol. 74. – P. 367–368 (Q1 по SJR).

2. The variability of response to the standard pharmacotherapy in asthma patients. Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress, 06–08 June 2020 / K. Pavlova, D. Mdinardze, O. Kurbacheva, N. Ilyna. – Text : electronic // Allergy. – 2020. – Vol. 75 (S109). – P. 1102 (Q1 по SJR).

3. Куличенко, Д. С. Аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с иммунобиологической терапией у пациентов с среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой / Д. С. Куличенко, К. С. Павлова, О. М. Курбачева. – Текст : электронный // Тезисы Международного конгресса по молекулярной иммунологии и аллергологии (ИМАС 2022), Москва, 1–2 декабря 2022 г. – URL: <https://allergovestnik.ru/allergen-specificheskaya-immunoterapiya-v-sochetanii-s-immunobiologicheskoy-terapij-u-pacientov-s-srednetyazhelej-i-tyazhelej-bronhialnoj-astmoj/> (дата обращения: 11.03.2025).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСИТ – Аллерген-специфическая иммунотерапия

АР – Аллергический ринит

Атд – Атопический дерматит

БА – Бронхиальная астма

ВСЭ – Водно-солевой экстракт

ГИБП – Генно-инженерные биологические препараты

ИЛ-4 – Интерлейкин-4

ИЛ-13 – Интерлейкин-13

КЖ – Качество жизни

НЯ – Нежелательные явления

ОФВ1 – Объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПРС – Полипозный риносинусит

СГКС – Системные глюкокортикостероиды

АСQ-6 (Asthma Control Questionary-6) – Опросник контроля бронхиальной астмы

DLQI (Dermatology Life Quality Index) – Индекс качества жизни при дерматологических заболеваниях

PNU (Protein Nitrogen Unit) – единица белкового азота

SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test-22) – Тест оценки состояния носа и околоносовых пазух

TNSS (Total Nasal Symptom Score) – Общая оценка назальных симптомов