

На правах рукописи



Фомина Дарья Сергеевна

**Система персонализированной диагностики и генно-инженерной биологической терапии
тяжелых форм аллергических болезней у взрослых**

3.2.7. Иммунология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва — 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Караулов Александр Викторович

Официальные оппоненты:

Тамразова Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, профессор РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских инфекционных болезней, профессор кафедры

Кароли Нина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, профессор кафедры

Рычкова Ольга Александровна – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней, аллергологии и иммунологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Защита диссертации состоится «17» июня 2025 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.34 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: www.sechenov.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Калужин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время распространенность хронических заболеваний с доминирующим аллергическим механизмом воспаления приобретает масштабы эпидемии. Тяжёлым формам болезней уделяется особое внимание, что продиктовано многофакторным негативным воздействием на индивидуальные домены качества жизни (КЖ) самого пациента, его окружения и медико-социальные ресурсы. Так, число пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (БА) достигает 5-10% в общей структуре заболевания (Nishiyama H. et al., 2022; Global Initiative for Asthma, 2022); каждый третий пациент с хронической крапивницей (ХК) имеет признаки тяжелого течения заболевания (Magerl M. et al., 2005; Aberer W. et al., 2018); «трудным» для достижения контроля атопическим дерматитом (АтД) страдают до 40% всех взрослых пациентов (Megna M., 2017; Barbarot S., 2018).

Исследования последних десятилетий указывают на высокую степень гетерогенности «истинно» сложных клинических случаев и подчёркивают необходимость реализации принципов персонализированной медицины при использовании инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что предполагает внедрение более чёткой стратификации и формирование индивидуальных планов диагностики и лечения для каждого конкретного больного, использование в качестве основы комплексный подход эндофенотипирования (Lee T. et al., 2020; Kolkhir P. et al., 2023). Хроническое аллергическое заболевание развивается при взаимодействии наследственности, внешней среды и социально-экономических условий. Дополнительные факторы риска – модифицируемые – включают такие хронические состояния, как сахарный диабет, ожирение (Фомина Д.С., 2015) а также экспосомальные – табачный дым (Емельянов А.В. и соавт., 2022), иные поллютанты, которые в интеграции с аномальной метаболической средой организма могут способствовать изменениям иммунного ответа и цитокиновому дисбалансу (Porumb-Andrese E. et al., 2022; Scherzer R. et al., 2018). Устойчивые, или немодифицируемые факторы (пол, возраст, наследственность, время дебюта болезни) также играют важную роль в реализации фенотипа болезни пациента. Идентификация перспективных фенотипов аллергических заболеваний в рамках персонализированного подхода для назначения ГИБТ представляет собой сложную задачу, обусловленную необходимостью разработки и внедрения инициальных и подвижных предикторов ответа на терапию, динамических критериев ее эффективности, краткосрочных и долгосрочных целей и определения оптимального срока лечения. Разработка персонализированных алгоритмов, включающих индивидуальные характеристики пациента, параметры актуального статуса и ретроспективный комплекс показателей, позволит достичь

наиболее амбициозной цели терапии – полную ремиссию в оптимальные сроки (Maglio A. et al., 2023).

Внедрение нового класса препаратов в рутинную клиническую практику при БА, ХСК и АтД, является приоритетной задачей и обосновывает потребность в проведении наблюдательных исследований, разработке и ведении регистров. Регистровые исследования предназначены для сбора и анализа больших объёмов данных, упрощения процессов достижения интегральных медицинских решений. Кроме того, существует потребность в создании автоматизированных цифровых платформ, использующих мультифакторные базы данных и искусственный интеллект в целях улучшения и координации индивидуального ведения пациентов.

Актуальность концепции управления ГИБТ с использованием современных компьютерных технологий основана на стандартизации фенотип- и эндотип- специфических подходов к лечению, которые учитывают индивидуальные особенности тяжёлых аллергических заболеваний. Успешная автоматизация медицинских процессов благодаря внедрению мультипараметрической цифровой платформы, предназначенной для регистрации большого спектра параметров, перспективна для новых молекул и их комбинирования. В то же время она позволит масштабировать полученные результаты и перенести опыт на другие направления клинической медицины.

Таким образом, оптимизация подходов к лечению пациентов с тяжёлыми аллергическими заболеваниями и их сочетаниями, предполагающая фенотип-ориентированное назначение ГИБТ, несомненно, важна и требует решения целого ряда клинических и организационных вопросов.

Степень разработанности темы исследования

Проект цифровой платформы, объединяющей информацию обо всех пациентах, получающих терапию ГИБТ или соответствующих критериям для её назначения, основан на неудовлетворённой потребности в стандартизации применения ГИБТ при болезнях с доминирующим аллергическим механизмом (БА, АтД, ХСК). Процесс диагностики и динамического мониторинга пациента требует регистрации мультипараметрического комплекса характеристик, составляющих фенотип болезни у конкретного пациента и включает оценку клинических проявлений, особенностей течения заболевания, особенностей ответа на терапию, а также спектр сопутствующих состояний. При разработке протоколов рандомизированных клинических исследований и мононозологических регистров по изучению эффективности и безопасности применения таргетных терапевтических молекул не предполагается реализация фенотип-обоснованного подхода для дальнейшего внедрения данного вида терапии. Несмотря на наличие множества исследований, до настоящего времени не определены предикторы ответа на ГИБП при разных сочетаниях аллергических заболеваний и сопутствующих состояниях,

отсутствуют унифицированные цели терапии, не установлены оптимальные сроки фенотип-обоснованного лечения.

Существуют отдельные работы по применению кластерного анализа когорт пациентов в аллергологии и иммунологии, которые сосредоточены на определении эндотипов и фенотипов заболеваний. Однако методы машинного обучения и кластеризации для фенотипирования пациентов с тяжелыми аллергическими болезнями при проведении ГИБТ не применялись. Именно кластерный подход к стратификации фенотипов и динамическая прогностическая система предикторов эффективности формируют ряд оптимальных решений и могут с научной точки зрения помочь обосновать и разработать индивидуальный план ведения пациентов при ГИБТ.

Цель и задачи исследования

Разработать, апробировать и внедрить в практическое здравоохранение принципы персонализированной диагностики и терапии генно-инженерными биологическими препаратами тяжелых форм бронхиальной астмы, атопического дерматита и хронической спонтанной крапивницы с учетом фенотипа и мультиморбидных ассоциаций.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи:

1. Определить доминирующие клинические фенотипы тяжелых форм БА, ХСК и АтД на основании мультипараметрической системы наблюдения, включающей оценку мультиморбидности
2. Оценить у пациентов – «кандидатов» для назначения ГИБТ влияние болезни на уровень качества жизни, связанного со здоровьем, в основных фенотипических кластерах БА, ХСК, АтД
3. Проанализировать анамнестические и демографические данные, клинические, функциональные и лабораторные параметры в когортах пациентов с БА, ХСК и АтД в зависимости от ответа на ГИБТ на различных сроках ее проведения.
4. Определить независимые предикторы и сформировать прогностические модели ответа на ГИБТ при изучаемых нозологиях.
5. Разработать стратегию ведения пациентов с сопутствующими онкологическими заболеваниями, а также при возникновении ожидаемых побочных эффектов от применения ГИБП.
6. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности ГИБП отечественного биоаналога у пациентов с ХСК тяжёлого течения.
7. Оптимизировать подходы к ведению пациентов с тяжелыми формами БА, ХСК и АтД на основании разработки и внедрения в реальную клиническую практику системы

персонализированной диагностики, прогноза ответа на ГИБП, динамического мониторинга эффективности и безопасности терапии.

Концепция

В эру применения биологических таргетных препаратов нового поколения, избирательно блокирующих одно из ключевых звеньев патогенеза, формирование оптимальных терапевтических алгоритмов тяжелых форм аллергических болезней возможно только при детальном клиническом анализе «больших данных». Учитывая высокий уровень гетерогенности процессов при реализации сложного аллергического фенотипа с широким спектром коморбидности и мультиморбидности, инструментом для подобного анализа может служить мультипараметрическая цифровая платформа, способная осуществлять многофакторную фиксацию клинических случаев и систематизировать информацию о пациентах внутри отдельно взятой нозологии. Благодаря применению агломеративной кластеризации (Agglomerative Clustering) и методов машинного обучения (ML), стало возможным определить группы пациентов с едиными признаками и ожидаемыми вариантами ответов на проводимую терапию, а также разработать концепцию тактических подходов к их лечению. Результаты позволили выделить редко определяемые факторы и сформировать однородные кластеры с четко отработанными алгоритмами мониторинга и вариантами врачебных решений. Проведенная научная работа продемонстрировала клиническую значимость применения вышеописанных методов, повысив терапевтическую и экономическую эффективность ГИБТ в лечении тяжелых форм аллергических заболеваний.

Опыт использования мультипараметрической цифровой платформы в условиях реальной клинической практики в области аллергологии-иммунологии предоставляет возможность для внедрения подобных решений в других направлениях клинической медицины.

Научная новизна

Впервые в аллергологии и иммунологии на основании осуществленного многофакторного анализа большого объема данных реальной клинической практики с применением методов искусственного интеллекта определены и описаны наиболее часто встречающиеся фенотипы тяжелых форм аллергических болезней в комплексе с мультиморбидными и коморбидными ассоциациями, что позволило реализовать фенотип-обоснованный подход к выбору оптимальной таргетной молекулы в условиях сочетанных показаний.

Разработана и внедрена в практику оригинальная компьютерная программа (регистр или мультипараметрическая система наблюдения, далее – *цифровая платформа*), позволяющая

агрегировать комплекс данных пациентов с тяжелыми формами БА, АтД, ХСК. Достигнут конечный функциональный цифровой результат – сформирована персонализированная последовательность врачебных решений для планирования и проведения ГИБТ у пациентов с тяжелыми аллергическими болезнями.

Согласно поставленной цели проведено исследование уровня КЖ у пациентов с ключевыми фенотипами тяжелых форм БА, ХСК, АтД, осуществлен сравнительный анализ эффективности и безопасности согласно комбинированным критериям оценки. Разработанные модели позволили определить прогноз достижения ответа на терапию, а также сохранения его стабильности при применении препаратов с различным механизмом действия и биоаналогов. Сформулированы принципы применения анти_IgE терапии ХСК на фоне сопутствующих онкозаболеваний, а также разработаны подходы к ведению пациентов с тАтД при развитии нежелательных явлений с помощью комбинированных схем Мат.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного кластерного фенотипирования определены ключевые клинические фенотипы тяжелых форм БА, АтД, ХСК, описан широкий спектр сопутствующих состояний и мультиморбидных сочетаний, оценены параметры КЖ, проведен сравнительный анализ эффективности, безопасности и переносимости ГИБТ у исследуемых больных; получена важная практическая информация по комбинированным – формирующим ответ – критериям эффективности ГИБТ в сложных для ведения клинических случаях, характеризующихся сочетанием модифицируемых и стабильных факторов, отягощенных мультиморбидностью; обозначены сроки оценки ответа по определенным конечным точкам с учетом их комбинаций. Полученные результаты имеют значение для решения вопросов о возможности и необходимости переключения внутри группы таргетных молекул ГИБП на основании промежуточных предиктивных оценок и выявленных факторов риска неблагоприятного ответа, а также являются основой для формирования единой системы предикторов исхода проводимого лечения в рамках реализации персонализированного подхода.

Разработан интерфейс и внедрена специализированная цифровая платформа для применения в исследовательской и рутинной практике специализированного этапа оказания медицинской помощи (городского кабинета биологической терапии) с целью принятия тактических врачебных решений, а также в качестве вспомогательного инструмента, позволяющего осуществлять динамическое наблюдение пациентов на фоне ГИБТ по всем доступным показателям, включая их сочетания.

Полученные результаты могут стать основой для разработки системы поддержки принятия врачебных решений и позволят реализовать потенциал внедрения машинного обучения (ML) в современную аллергологию-иммунологию.

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты были учтены при создании федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению бронхиальной астмы, крапивницы и атопического дерматита; внедрены в повседневную клиническую практику «Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии» ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Материалы работы входят в рабочую программу для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры «Клинической иммунологии и аллергологии» Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) и в программу школ врачей аллергологов-иммунологов образовательного центра ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ».

Результаты работы стали основанием получения патента на изобретение «Устройство для диагностики температурной крапивницы» (*патент на изобретение РФ №2828774*).

Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Система персонализированного динамического наблюдения пациентов, получающих ГИБТ по профилю аллергология-иммунология» (*свидетельство РФ № 2022664431*). Выдано свидетельство о государственной регистрации базы данных «Датасет для исследования молекулярных профилей IgE-реактивности и связи сенсибилизации к отдельным аллергенам с клиническими симптомами у пациентов с аллергией на кошку» (*свидетельство РФ № 202266443*)

Методология и методы исследования

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на базе специализированного центра ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Проведено открытое одноцентровое наблюдательное клиническое исследование без рандомизации с включением когорт пациентов с тБА и/или тяжелым АтД, тяжелой ХСК, соответствующих критериям инициации ГИБТ, с использованием стандартных клиничко-лабораторных, инструментальных методов, анкетирования и применения специализированных опросников/шкал. Исследование проводилось в течении 9 лет в условиях реальной клинической практики. Первичная документация представлена медицинской документацией пациентов с советующими заболеваниями и

мультипараметрической системой наблюдения пациентов на базе созданной в рамках исследования регистровой оригинальной цифровой платформы.

Математическую и статистическую обработку данных проводили с использованием статистических пакетов языка программирования Python3.10 в среде IDE Visual Studio Code 1.76.1 (Universal). Сбор и хранение данных происходил с использованием пакета программ Microsoft Office 365 (пакет Excel). Количественные показатели оценивались с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении использовали среднее арифметическое (M); стандартное отклонение (SD), доверительный интервал (ДИ95). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения двух групп по количественному показателю применялся t-критерий Стьюдента; U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения трех и более групп по количественному показателю использовались: критерий Геймса-Хауэлла, H-критерий Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна. В сравнении процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности категориальных показателей применялись критерий Хи²-Пирсона и точный критерий Фишера. Корреляционную зависимость между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, оценивали с помощью корреляции Пирсона, а имеющими отличное от нормального распределение, оценивали с помощью корреляции Спирмена.

Фенотипическая кластеризация пациентов проводилась с использованием методов машинного обучения (ML). В основе разделения пациентов на фенотипы лежала агломеративная кластеризация (AgK). Для масштабирования количественных признаков с нормальным распределением использовался метод стандартного шкалирования (Standard Scaler), при отличном от нормального распределения с целью масштабирования – метод MinMax шкалирование (MinMaxScaler). Снижение размерности данных проводили методом стохастического вложения соседей с t-распределением (t-SNE). Основным гиперпараметром для t-SNE являлся perplexity, для поиска наилучшего значения использовали значение дивергенции Кульбаха-Лейблера. Оценку оптимального числа кластеров проводили с использованием метрик качества кластеризации: индекс Дэвиса-Болдина, индекс Калински-Харабаса, коэффициента силуэта.

Прогностические модели разрабатывались с использованием метода логистической регрессии. Для определения оптимальных параметров модели использовали сетку поиска (GridSearch), включающую параметры регуляризации (C) и их тип (penalty). Описательный и сравнительный статистический анализ данных представлен в виде сводных таблиц и графиков, статистически значимые различия считались при $p < 0,05$.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провёл поиск литературных источников по теме диссертации, на основе библиографии сформулировал первоначальную концепцию, что позволило определить цели и задачи исследования, разработать план, выбрать оптимальные методы для решения поставленных задач. Автор лично осуществил сбор анамнеза, объективное обследование и принятие решения о включении пациента в исследование, контролировал проведение исследовательских процедур, составил техническое задание для цифровой регистрационной платформы и разработал интерфейс компьютерной базы, провёл статистическую обработку и обобщение результатов, включая кластерное фенотипирование, подготовил публикации по теме диссертации и написал саму диссертацию.

Положения, выносимые на защиту

1. Идентификация с помощью агломеративного кластерного анализа доминирующих фенотипов тяжелых неконтролируемых форм хронических аллергических заболеваний, включая мультиморбидные и коморбидные ассоциации, позволяет реализовать фенотип-обоснованный подход к проведению генно-инженерной биологической терапии.

2. Наилучший эффект генно-инженерной биологической терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой формой бронхиальной астмы, хронической спонтанной крапивницы, атопического дерматита достигается при условии индивидуального анализа фенотипических доменов целевых показателей лечения и комплекса предикторов ответа инициального этапа таргетного лечения.

3. Персонализированный, фенотип-обоснованный подход к генно-инженерной биологической терапии при тяжелых формах бронхиальной астмы, хронической спонтанной крапивницы, атопического дерматита снижает риски врачебных ошибок при пересмотре стратегии лечения.

4. Оригинальная цифровая платформа, агрегирующая мультипараметрические данные, включающая разработанные прогностические модели и комплекс предикторов эффективности с регламентированными сроками оценки, позволяет в условиях рутинной клинической практики определить фенотип пациента, выбрать оптимальный таргетный препарат и сформировать индивидуальную траекторию динамического мониторинга.

Внедрение в практику результатов исследования

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты внедрены в повседневную клиническую практику кабинета биологической терапии «Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии» Городского бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ». Материалы работы входят в рабочую программу для студентов, ординаторов и аспирантов кафедры «Клинической иммунологии и аллергологии» Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) и в программу школ врачей аллергологов и иммунологов образовательного центра Городского Бюджетного Учреждения Здравоохранения «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ».

Результаты работы стали основанием получения патента на изобретение «Устройство для диагностики температурной крапивницы» (*патент на изобретение РФ №2828774*). Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Система персонализированного динамического наблюдения пациентов, получающих ГИБТ по профилю аллергология-иммунология» (*свидетельство РФ № 2022664431*). Выдано свидетельство о государственной регистрации базы данных «Датасет для исследования молекулярных профилей IgE-реактивности и связи сенсibilизации к отдельным аллергенам с клиническими симптомами у пациентов с аллергией на кошку» (*свидетельство РФ № 202266443*)

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, номер государственной регистрации – 121040500254.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по сформулированной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки): п. 5. - Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний; п. 6 - Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических других

иммунопатологических процессов; п. 7 - Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий».

Степень достоверности и апробация результатов

Цели и задачи диссертации сформулированы в соответствии с неудовлетворенными потребностями в области внедрения ГИБТ в аллергологии и клинической иммунологии и обоснованы отсутствием подходов к назначению генно-инженерной биологической терапии при гетерогенных фенотипах тяжелого аллергического заболевания, в том числе с мультиморбидными и коморбидными ассоциациями. Исследование основано на данных библиографического анализа отечественных и зарубежных источников. В работе проведены ретроспективный и проспективный анализы исследуемых данных с использованием инновационной цифровой платформы. Степень достоверности полученных результатов обеспечена научным обоснованием цели и задач исследования, достаточной выборкой (763 пациента), применением современных высокоинформативных медицинских диагностических и лечебных вмешательств согласно актуальным версиям клинических рекомендаций, использованием современных методов статистической обработки результатов исследования. Кластерный анализ позволил выделить специфические фенотипы и сформировать алгоритмы дифференцированного применения ГИБТ. Таким образом, совокупность рассмотренной информации и численность наблюдений достаточна для выработки обоснованных заключений.

Проведение диссертационного исследования одобрено на заседании Локального этического комитета ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», (протокол № 01вн/0221 от 03 марта 2021года).

Результаты исследования были представлены на международных, всероссийских и региональных конгрессах и научно-практических конференциях: XI Ежегодной международной цифровой научно-практической конференции «Аллергология-иммунология: от традиций к инновациям» 11 ноября 2022 г., Москва, Россия; Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии, 8-9 июня 2022 г., Москва, Россия; Глобальном форуме по крапивнице (GA²LEN Global Urticaria Forum) 07-08.12.2022, Берлин, Германия; конференции Междисциплинарные вопросы аллергологии и иммунологии 23-24 февраля 2023, г. Астана, Казахстан; Межрегиональных конгрессах по аллергологии и иммунологии 2023 - 2024 гг. Москва, Россия; Научно-практических конференциях "Актуальные вопросы аллергологии и респираторной медицины» 2022, 2023, 2024 гг., Москва, Россия; 18-м,19-м,20-м Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии, 2022,2023,2024 гг., Москва, Россия; Международном конгрессе по молекулярной иммунологии и аллергологии 2022, 2023, 2024 гг., Москва, Россия.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 37 научных работ, отражающих содержание диссертации, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России; 23 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 6 иных публикаций по результатам исследования, 1 патент, 2 свидетельства о регистрации базы данных, 2 монографии.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 346 страницах машинописного текста и состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, 4 приложений и списка сокращений и условных обозначений. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 96 рисунками. Список литературы состоит из 720 источников, в том числе 51 российский и 669 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В общий анализ исследования включено 763 пациента с тяжелыми формами аллергических заболеваний (тБА – 457 пациента, 137 случаев с АтД и 146 с ХСК) с показаниями для назначения ГИБТ согласно основному диагнозу. Проведен анализ эффективности и безопасности проводимой терапии в определенные временные интервалы в зависимости от диагноза и критериев ответа. Все применяемые в работе БП лицензированы в Российской Федерации и включены в протоколы ведущих регуляторных документов. Терапевтические режимы и **критерии ответа** на МАт отражены в диссертации и соответствуют актуальным версиям клинических рекомендаций. **Критерии включения:** возраст старше 18 лет; подтвержденные диагнозы тяжелых форм аллергических заболеваний, без оптимального ответа на терапию, предшествующую назначению ГИБТ; наличие показаний и отсутствие противопоказаний для ГИБТ; отрицательный тест на беременность; подписание информированного согласия. **Критерии исключения:** противопоказания для инициации ГИБТ; беременность; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия.

Сбор данных включал детальный анамнез заболевания, особенности клинических проявлений (частота обострений и их триггеры, и др.), спектр сопутствующих заболеваний и состояний, предусматривалось комплексное обследование пациента, дополнительные

иммунологические и инструментальные, функциональные и лучевые методы исследования. При наличии показаний для консультаций привлекались смежные специалисты.

На рисунке 1. представлена схема всех этапов исследования, соответствующая сформулированным целям и задачам. Реализован универсальный подход вне зависимости от нозологии и используемых БП.

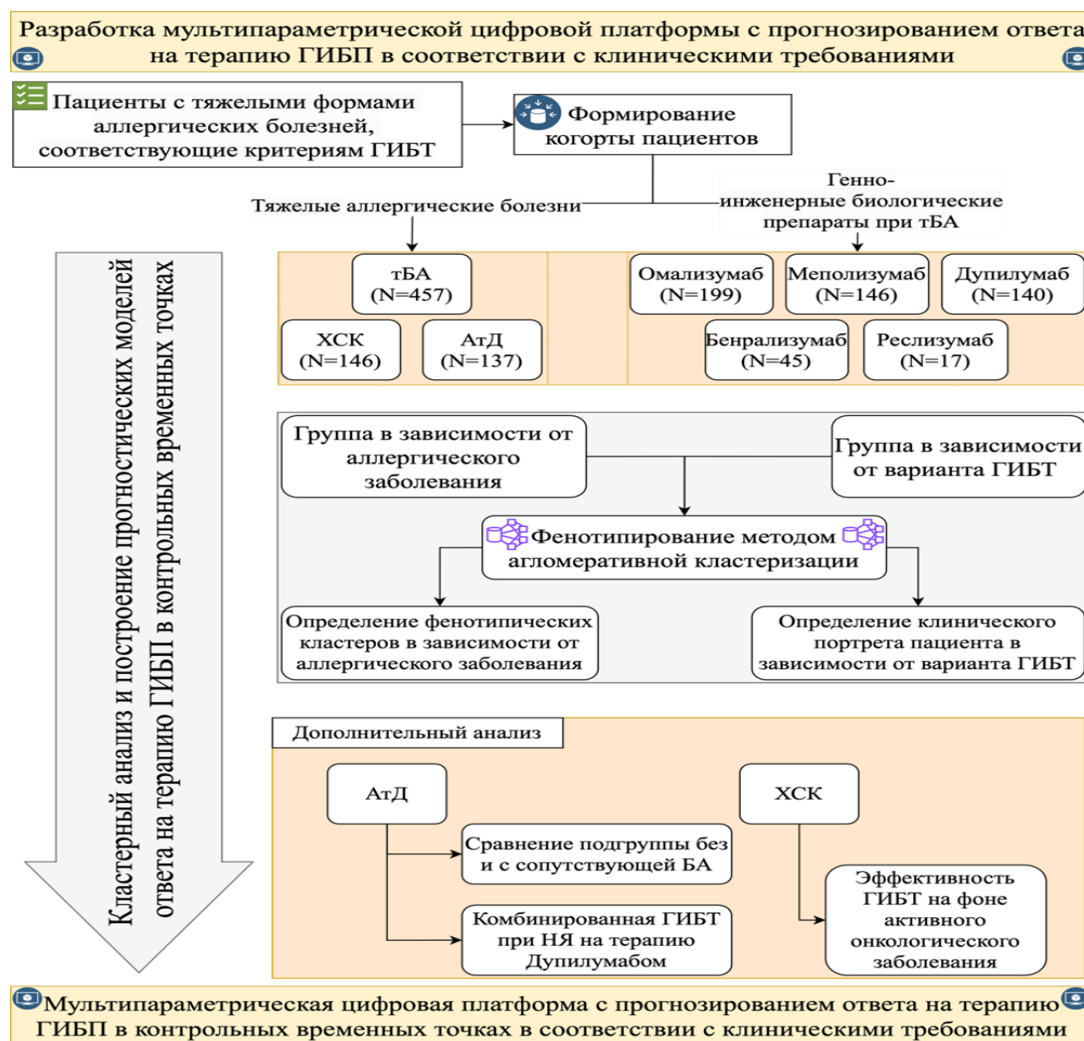


Рисунок 1 — Дизайн исследования

Методики исследования

Для верификации диагноза и подбора терапии всем пациентам проводились комплексные болезнь-специфичные обследования: клиничко-лабораторные, функциональные и инструментальные обследования, рекомендованные в рутинной клинической практике согласно клиническим рекомендациям.

В случае **лабораторного обследования** исключением были 20 пациентов с тяжелым АтД и 28 пациентов с тяжелой ХСК, которым при проведении субанализа которых исследовались дополнительные лабораторные биомаркеры: уровень IL-31, TARC, анти-IgE ауто-антитела, анти-

IgE рецепторов (FcεR1α) антитела анализировали в двух повторах с помощью сэндвич-ELISA в соответствии с инструкциями производителя. Значения оптической плотности считывали на микропланшетном ридере при 450/540 нм. Концентрации рассчитывали по стандартным кривым. При необходимости для перерасчета пикограмм (пг) на миллиграммы (мг) использовали преобразователь - калькулятор. Ограниченное число пациентов с тБА и/или тАтД прошли инновационный скрининг на наличие сенсibilизации методом компонентной аллергодиагностики ALEX и/или ISAC.

Инструментальные методы обследования включали валидные опросники и шкалы для комплексной оценки тяжести, активности, уровней контроля и КЖ пациентов при изучаемых заболеваниях. Тестовые оценочные инструменты, применявшиеся у пациентов с БА: АСТ (Asthma Control Test), опросник по контролю симптомов астмы ACQ-5, AQLQ ("Asthma Quality of Life Questionnaire"). Тестовые оценочные инструменты, применявшиеся при сопутствующих заболеваниях верхних дыхательных путей (ХРС, ХПРС): тест SNOT 22 (SINO-NASAL OUTCOME TEST). Тестовые оценочные инструменты, применявшиеся при АтД: балльная оценка АтД (Scoring of Atopic Dermatitis, SCORAD), оценка экземы пациента, (POEM, Patient-Oriented Eczema Measure), опросник по КЖ пациентов с дерматологическими заболеваниями DQLI (Dermatological Quality Life Index). Тестовые оценочные инструменты, применявшиеся при ХСК: тест оценки активности ХК за 7 дней, Urticaria Activity Score 7(UAS7); тест контроля симптомов крапивницы, Urticaria Control Test(UCT); опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями DQLI (Dermatological Quality Life Index); балльная шкала активности ангиоотеков AAS7 за 7 дней (Angioedema Activity Score (AAS7)).

Дополнительные методы диагностики: при тБА проводилась оценка параметров функции внешнего дыхания, определение уровня FeNOex, компьютерная томография грудной клетки и придаточных пазух носа; у пациентов с сопутствующей ХСК индуцированной крапивницей – провокационные диагностические тесты (холодовой, тепловой, аквагенный, с давлением, с ультрафиолетовым излучением и видимым светом, для диагностики дермографической, холинергической крапивницы).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика когорт пациентов с тБА, анализ результатов ГИБТ

Первичная когорта тБА представлена 457 пациентами. Бионаивные пациенты получали один из 5 МАт на протяжении 12 месяцев: Омализумаб – 199 пациентов, Дупилумаб – 140 Бенрализумаб – 45, Меполизумаб – 56 пациентов и Реслизумаб – в 17 случаях.

Доминировали женщины – 272 пациентки (185 мужчин), преобладал атопический

фенотип БА 53,6%, неатопическая форма встречалась в 26,7% случаев и у 19,7% пациентов отмечена смешанный вариант. Средний возраст пациентов составил 49 (37–60) лет. Кластеризация первичной когорты тБА выявила наиболее часто встречающиеся 3 «типовых портрета» пациентов.

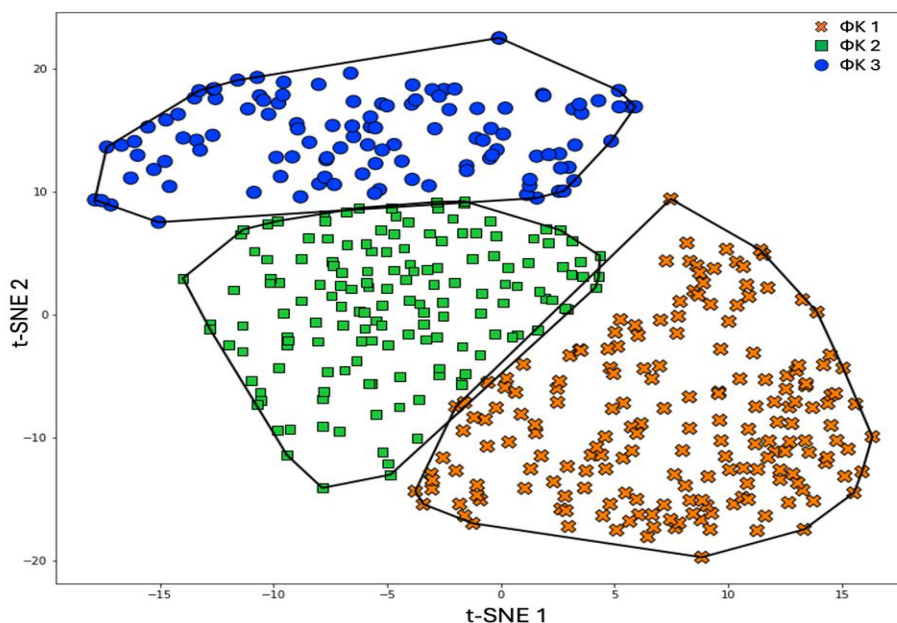


Рисунок 2 — Распределение пациентов когорты с тБА по ФК

В **ФК1 (n=189)** преобладала неатопическая форма заболевания, в анамнезе не было сценария «атопического марша», в 78,3% случаев регистрировался ХПРС, в 49,7% диагностирована триада Самтера, лабораторно- низкие значения tIgE. В **ФК2 (n=154)** доминировал atopический фенотип БА (91,6%), достоверно чаще отмечена встречаемость сенсibilизация к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам, не менее 76% каждого подтипа, ($p < 0,0001$); по AQLQ уровень **КЖ** был **выше** по сравнению с другими ФК. В **ФК3 (n=114)** – 63,2% пациентов с atopическим фенотипом тБА; с гендерным сдвигом в сторону мужского пола (59,6%), высокой частотой сопутствующего АРК, (85,1%) и тяжелого ХПРС с повторными полипэктомиями (46,3%), широкий спектр сенсibilизации, сопутствующая пищевая аллергия была представлена в 38,6% случаев (13% во ФК2, а в ФК1 2,6%). ФК 2 характеризовался самым **низким уровнем КЖ** по сравнению с другими ФК.

При анализе особенностей ответа в сформированных ФК тБА на терапию в зависимости от механизма БП сроков проводимого лечения, учитывались случаи с «частичным» и «полным» ответом. Пациенты на анти-IL5- терапии (меполизумаб, реслизумаб) были объединены в одну группу ввиду небольшой численности. Результаты были представлены с помощью графиков формата «тепловых карт» на рисунке 3 на этапах наблюдения 1(1), 6(2) и 12(3) месяцев.

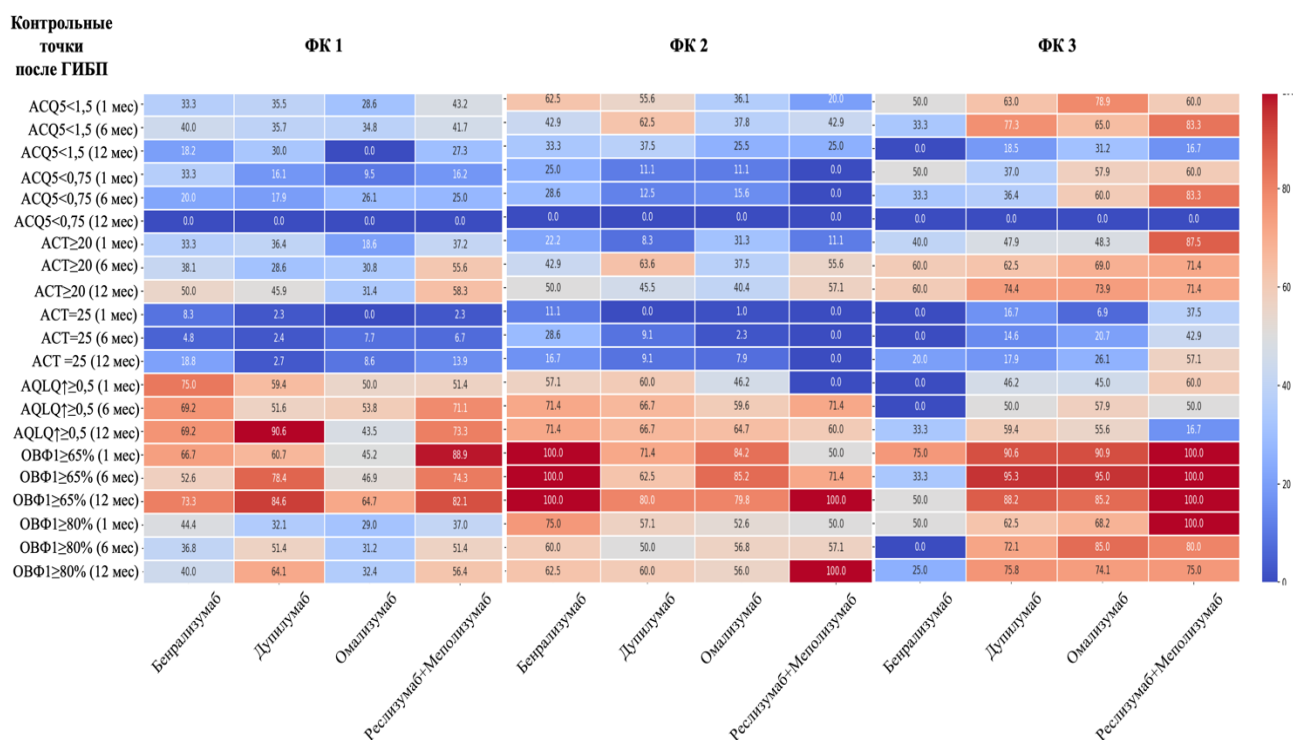


Рисунок 3 — Характер ответа на терапию в ФК тБА в зависимости от БП

В **ФК1** наибольшая частота ответа отмечалась на дупилумаб: по AQLQ в точке 3 – 90.6%, $p=0.0021$ и ОФВ1(%) ($\geq 65\%$) в точке 3 – 84.6%, $p=0.0174$, также имели высокий уровень эффективности «анти-IL5» БП, (AQLQ через 12 мес. – 73.3 %, $p=0.0021$; ОФВ1(%) ($\geq 65\%$) через 6 мес. – 74.3%, $p=0.0174$), наименее эффективен был омализумаб. В **ФК2** по АСТ (≥ 20 баллов) в точке 2 наибольшая частота ответов на терапию была у пациентов на бенрализумаб, 28.6%, ($p=0.0081$). По «ОФВ1 $> 65\%$ » в точках 1,2,3 в 100% случаев пациенты имели ответ на бенрализумаб. Была отмечена эффективность «анти-IL5» БП в 100% случаев по «ОФВ1 $> 65\%$ » и «ОФВ1 $> 80\%$ » в точке 3. В **ФК3** по «ОФВ1 (%) ($\geq 65\%$)» в точке 2 наибольшая частота ответов на терапию «анти-IL5» БП -у 100% пациентов, ($p=0.0007$). В той же точке ответ на омализумаб отмечался в 95% случаев, а на дупилумаб в 95.3% случаев. По «ОФВ1(%) ($\geq 80\%$)» в точке 2 наибольшая частота ответа фиксировалась у пациентов на омализумабе (85%), либо на «анти-IL5» БП (80%), с меньшей частотой дупилумаб (72.1%), ($p=0.02$).

Дополнительный анализ распределения долей в % оптимального «ответа» в когортах пациентов с тБА, получавших омализумаб и дупилумаб (наиболее часто применяемые БП) в зависимости от ФК тБА, учитывались значимые различия ($p < 0.05$). Наименее благоприятным прогнозом по комплексу параметров был определен **ФК1**, а лидировали по частоте «ответа» пациенты **ФК3** как получавшие дупилумаб, а также в когорте анти Ig-E терапии. Эти показатели отражены в таблицах 1–2.

Таблица 1 — Анализ ответа на омализумаб в зависимости от ФК когорты тБА

Признак	Фенотипические кластеры БА			P
	ФК 1, n(%)	ФК 2, n(%)	ФК 3, n(%)	
АСQ5<1,5 через 1 месяц	6 (28,6)	13 (36,1)	15 (78,9)	0,002
АСQ5<1,5 через 1 год	0 (0)	12 (25,6)	5 (31,3)	0,018
АСQ5<0,75 через 1 месяц	2 (9,5)	4 (11,1)	11 (57,9)	<0,001
АСQ5<0,75 через полгода	6 (26,1)	7 (15,6)	12 (60)	0,001
АСТ ≥ 20 через 1 месяц	8 (18,6)	31 (31,3)	14 (48,3)	0,028
АСТ ≥ 20 через полгода	12 (30,8)	33 (37,5)	20 (69)	0,003
АСТ ≥ 20 через 1 год	11 (31,4)	36 (40,4)	17 (73,9)	0,004
АСТ =25 через полгода	3 (7,7)	2 (2,3)	6 (20,7)	0,003
АСТ =25 через 1 год	3 (8,6)	7 (7,9)	6 (26,1)	0,039
ОФВ1 ≥ 65% через 1 месяц	14 (45,2)	64 (84,2)	20 (90,9)	<0,001
ОФВ1 ≥ 65% через полгода	15 (46,9)	69 (85,2)	19 (95)	<0,001
ОФВ1 ≥ 80% через 1 месяц	9 (29)	40 (52,6)	15 (68,2)	0,014
ОФВ1 ≥ 80% через полгода	10 (31,3)	46 (56,8)	17 (85)	<0,001
ОФВ1 ≥ 80% через 1 год	11 (32,4)	47 (56)	20 (74,7)	0,004

Таблица 2 — Достоверные различия по ответу дупилумаб в зависимости от ФК когорты тБА

Признак	Фенотипические кластеры БА			P
	ФК 1, n (%)	ФК 2, n (%)	ФК 3, n (%)	
АСQ5<1,5 через полгода	10 (35,7)	5 (62,5)	17 (77,3)	0,012
АСТ ≥ 20 через 1 месяц	16 (36,4)	1 (8,3)	23 (47,9)	0,039
АСТ ≥ 20 через полгода после	12 (28,6)	7 (63,6)	30 (62,5)	0,003
АСТ ≥ 20 через 1 год после	17 (45,9)	5 (45,5)	29 (74,4)	0,027
АСТ = 25 через 1 месяц	1 (2,3)	0 (0)	8 (16,7)	0,026
ОФВ1 ≥ 65% через 1 месяц	17 (60,7)	5 (71,4)	29 (90,6)	0,024
ОФВ1 ≥ 65% через полгода	29 (78,4)	5 (62,5)	41 (95,3)	0,017

Второй этап АгК БА с последующим сравнительным анализом характеристик сформированных ФК проводился по каждому препарату отдельно. В результате кластеризации когорты пациентов, получавших «омализумаб» были определены 4 ФК. ФК 1(n=77) оказался наиболее многочисленным, 2-й и 3-й ФК включали 43 и 46 пациентов, соответственно, и наименьшее число больных принадлежали 4-му ФК – 33 пациента. На рисунке 4 отражен радарный анализ категориальных признаков ФК тБА группы «омализумаба».

ФК 1 был представлен на 74,4% женщинами, моложе пациентов других ФК, сегмент младше 45 лет составил 63,6%. Доминировал изолированный атопический фенотип тБА –96,1 % с ранним дебютом и наименьшей длительностью БА до инициации ГИБТ - 12[4-32] лет. В 59,2%, инициальный показатель ОФВ1 (%) был 85% и более. AQLQ - $3,8 \pm 0,8$ [3,6-4] выше у ФК3 и ниже у ФК4. АРК в 96% случаев, чаще, чем в других ФК; реже, чем в других группах, 14,3% - встречался ХПРС. Моновариант грибковой сенсibilизации отсутствовал. **ФК 2.** (n = 43), возраст большинства соответствовал второму периоду зрелости и старше, средний возраст 57 лет, в 39,5% пациентов были старше 59 лет. Возраст включения в регистр составил 57 [48-64]-старше, чем в других ФК. По смешанному фенотипу- 44,2% (лидер среди ФК), АРК -в 74,4%, ХПРС в 58,1% (частота полипэктомии чаще, чем в других ФК). Непереносимость НПВП в 41,9% (чаще, чем в других ФК). Сенсibilизация к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам была сопоставима по частоте (<69,8 %). Моновариант грибковой сенсibilизации в 2,6% случаев. ФК2 отличался высокими цифрами FeNOex 25 [14-44] ppb и низкими функциональными показателями ОФВ1 $72 \pm 13\%$, ОФВ1 (%) < 60 - 18,6%. В **ФК 3** (n=46) средний возраст 55 лет, в 34,8% старше 59 лет, с поздним дебютом БА (Me 28 [IQR 17–44] лет). В 24,2% смешанный фенотип БА. АРК в 78,3%, непереносимость НПВП в 36,4%. Моносенсibilизация грибковая значимо превышала другие ФК и составляла 10,9%. Наиболее низкие показатели ОФВ1 (%), 56 ± 17 %, показатель «ОФВ1 (%) <60» в 54,3% и превышал другие ФК. Уровень FeNOex был значимо выше в сравнении с другими фенотипами Me 39 [IQR 24-73]. По уровню КЖ ФК3 был наиболее благополучен по AQLQ (3 ± 1); с наименьшими показателями SNOT22, 72 (54-80). В **ФК4** (n=33) смешанный фенотип БА встречался в 24,2% случаев. «ОФВ1 (%) (85 и более)» лидировал у данного ФК в 65,6%, АРК сопутствовал БА в 97% случаев. Диагноз ХПРС был верифицирован в 33,3% случаев, больше 2-х полипэктомий в анамнезе отмечен у 5 пациентов из 11, а непереносимость НПВП встречалась в 36,4%. Широкий спектр сенсibilизации описан в 63,6%, что было сопоставимо с частотой встречаемости в ФК1. Моновариант грибковой сенсibilизации не определялся. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам в 87,9% случаев. Проведение АСИТ в анамнезе у 24,2% пациентов, что превышало показатели других ФК. КЖ по AQLQ, $5,7 \pm 0,7$, [5,5-5,9]. По показателям SNOT22 - 34[28-52] балла.

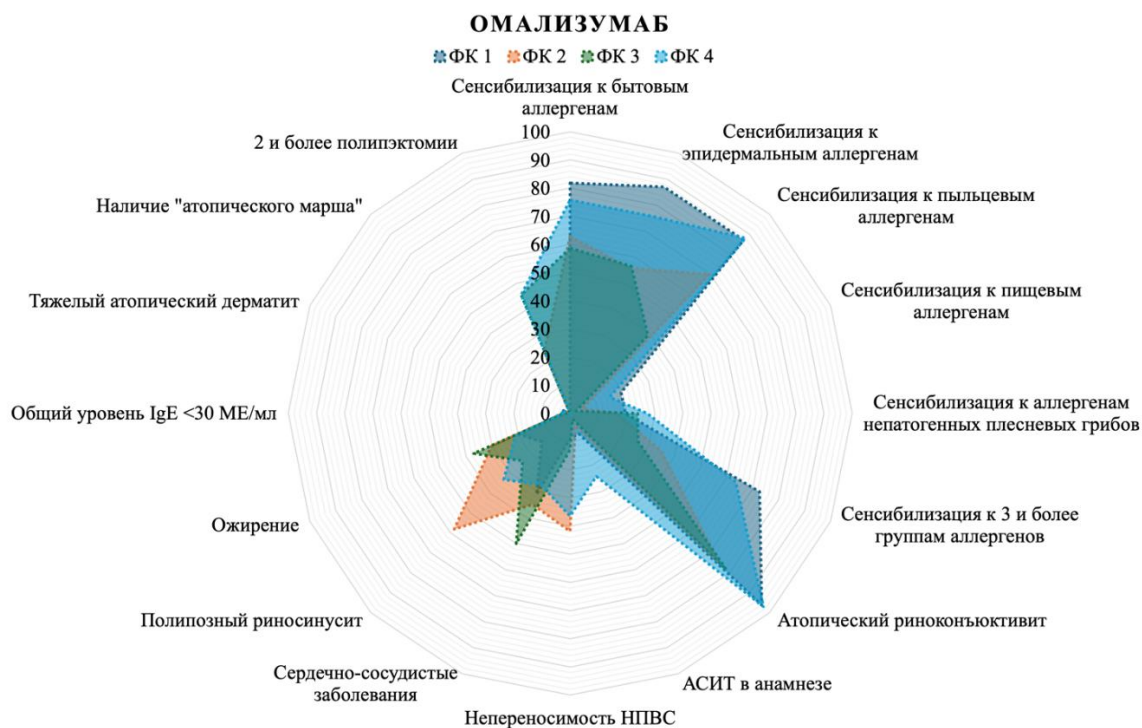


Рисунок 4 — Радарный анализ категориальных признаков при сравнении фенотипов(кластеров) пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших омализумаб

Оценка комплекса параметров эффективности омализумаба в каждой из контрольных точек через 1(1), 6(2) и 12 месяцев проводилась относительно изменений стартовых значений показателей (Рисунок 5).

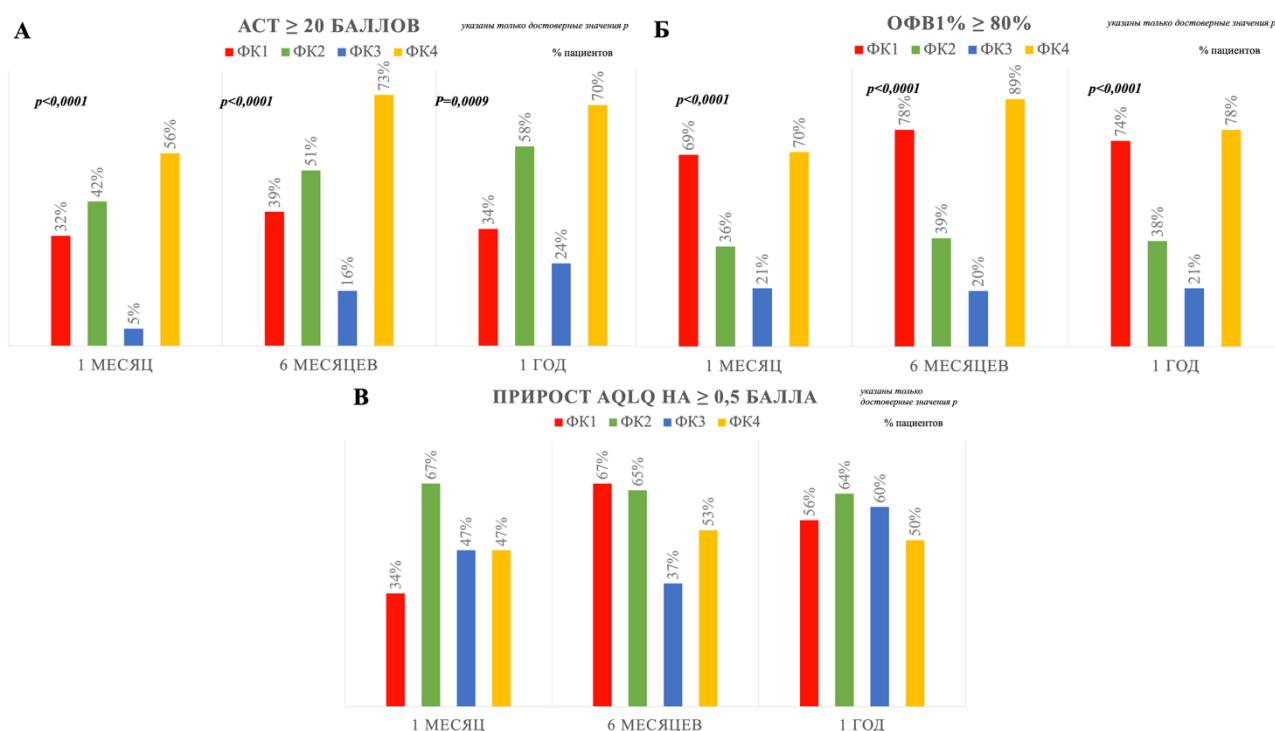


Рисунок 5 — Динамика ответа по достижению АСТ>20, ОФВ1% $\geq 80\%$, AQLQ $\geq 0,5$ на терапии омализумабом в зависимости от ФК пациентов с тБА, получавших омализумаб

Применение омализумаба продемонстрировало рост доли случаев с улучшением контроля тБА во всех 4-х ФК по одному из критериев ответа – показателю «АСТ ≥ 20 баллов». Наиболее оптимистичные результаты по «АСТ ≥ 20 баллов» отмечались в ФК4, так к 12 месяцам терапии доля больных, достигших или превысивших указанный барьер составила 70%. Наименьшая частота встречаемости случаев с «АСТ ≥ 20 баллов» принадлежала ФК3, что составляло 5%, 16%, 24% соответственно контрольным точкам с медленным нарастанием доли к концу 12-го месяца терапии. Процент пациентов с «АСТ ≥ 20 баллов» в ФК2 и ФК4 достоверно превышал данные ФК1 и ФК 3, $p \leq 0,0001$. Достижение «ОФВ1 $\geq 80\%$ » в ФК4 имел наибольшие величины доли во всех исследуемых точках мониторинга, но 2-е место по итогам прироста пациентов по указанному критерию занял ФК1, а не ФК2. Доля больных по критерию «ОФВ1 $\geq 80\%$ » в 3-ем наиболее «сложном» ФК и ФК2 не менялась на протяжении года терапии. Изменения доли в процентах улучшения уровня КЖ по «AQLQ $\geq 0,5$ балла» в ФК-ах когорты «омализумаба» были неравномерными и отличались от динамики вышеописанных критериев. В точке1 наилучший показатель достижения «AQLQ $\geq 0,5$ балла» отмечен в ФК2 (67%), реже всего такие больные встречались в ФК1, а ФК3 и ФК4 имели равные доли по 47%, $p \leq 0,05$. Через 6 месяцев ГИБТ в 1-м, 2-м и 4-м ФК отмечался умеренный прирост в процентах данного параметра, а в ФК3 фиксировалось снижение на 10%. Через год в точке 3 больные с улучшением КЖ по критерию «AQLQ $\geq 0,5$ балла» в ФК4 встречались реже всего и составляли 50% случаев, а другие ФК отличались друг друга по исследуемому показателю не более, чем на 8%, с максимумом в ФК2, что составляло 64%.

Выявления предикторов достижения ответа омализумаба у пациентов с тБА проводилось в точках мониторинга через 6 и 12 месяцев терапии. Эти же сроки контроля лечения предусматривались и для когорт «дупилумаба», «меполизумаба» и «бенрализумаба».

Положительно на характер ответа по ОФВ1 в конце 6 месяцев терапии влияли: инициально высокий уровень ОВФ1% ($\geq 74\%$), индекс Тиффно ($\geq 66\%$); исходно лучший уровень КЖ «AQLQ $> 4,3$ » и низкий уровень tIgE. Высокий инициальный уровень FeNOex, АСТ и «АСQ > 5 », большая длительность БА до старта терапии омализумабом негативно влияли на достижение ответа по ОФВ1 через 6 месяцев лечения, также, как и курение, ожирение и сенсibilизация к 3-м и более группам аллергенов. Через 12 месяцев терапии омализумабом отрицательно воздействовали: высокий исходный уровень АСQ $> 2,9$, курение, сенсibilизация к аллергенам 3-х и более групп и ожирение. Дополнительными **неблагоприятными факторами** были: сенсibilизация к грибковым аллергенам, сахарный диабет, мужской пол и непереносимость НПВП. Исходный высокий уровень ОФВ1, ($> 83\%$) и индекс Тиффно, ($> 66\%$) оставались самыми **благоприятными факторами** ответа на терапию омализумабом через 12 месяцев лечения. Дополнительно уровень ЭозК выше 420 кл/мкл, низкий уровень tIgE, а также

сочетание сенсibilизации к бытовым, пылевым и эпидермальным аллергенам положительно влияли на достижение ответа на терапию омализумабом при тБА. К 12 месяцам терапии инициально высокий АСТ (>17), уровень ОФВ1 ($>58\%$) и AQLQ ($> 4,2$) являлись **благоприятными факторами**, влияющими на ответ на терапию **по АСТ**. Бронхоэктазы и непереносимость НПВП относились к наиболее значимым негативным признакам пациента, влияющим на ответ на терапию омализумбом. Также **неблагоприятными** для ответа на терапию **по АСТ** факторами были ожирение, курение, мужской пол, сенсibilизация к 3-м и более группам аллергенов, уровень ACQ5 $>1,8$ баллов.

На положительную динамику уровня КЖ пациентов **по AQLQ** через 6 месяцев терапии **благоприятно влияли** уровень ОФВ1 $> 42\%$, сопутствующий тяжелый АтД, наличие смешанного фенотипа БА, уровень tIgE <45 , а также мужской пол. Наличие ГЭРБ, уровень ACQ5 > 5 , непереносимость НПВП, наличие ХПРС, а также сенсibilизация к 3-м и более группам аллергенов, наоборот, **влияли на отсутствие положительной динамики КЖ** пациента через 6 месяцев терапии омализумабом по AQLQ. **К 12 месяцам** терапии **положительная динамика** по AQLQ была связана с инициальным уровнем ОФВ1 $> 51\%$, уровнем ЭозК > 370 кл/мкл, мужским полом. Наличие ГЭРБ, высокого уровня tIgE, > 390 МЕ/мл, сенсibilизация к 3-м и более группам аллергенов, наследственность по БА являлись **неблагоприятными факторами** по достижению ответа через 12 месяцев терапии омализумабом по AQLQ.

При оценке влияния признаков пациента на **уровень АСТ** через **6 месяцев** терапии омализумабом наиболее значимыми **благоприятными факторами** являлись инициально высокий уровень АСТ (> 17), AQLQ ($> 4,3$); ОФВ1 ($> 71\%$) и низкий уровень tIgE. Мужской пол и высокий уровень ЭозК также **положительно влияли** на характер ответа на ГИБТ. Напротив, высокий инициальный уровень ACQ5, порог длительности БА более 5 лет до назначения ГИБТ, наличие ожирения, бронхоэктазов, ГЭРБ и отягощенной наследственности **негативно влияли на ответ** на терапию омализумабом **по АСТ через 6 месяцев** терапии. **К 12 месяцам** терапии омализумабом инициально высокий уровень АСТ (17), высокий уровень ОФВ1 ($> 58\%$) и AQLQ ($> 4,2$) являлись **благоприятными факторами** для ответа на терапию по АСТ. Бронхоэктазы и непереносимость НПВП наиболее **значимо негативно отражались** на ответе на терапию омализумбом. Также **неблагоприятными для ответа** на терапию по АСТ факторами были ожирение, курение, мужской пол, сенсibilизация к аллергенам 3-х и более групп, уровень ACQ5 $> 1,8$ баллов.

Положительно на динамику уровня **КЖ** пациентов **по AQLQ** к **6 месяцу** терапии влияли уровень ОФВ1 выше 42%, сопутствующий тяжелый АтД, наличие смешанного фенотипа БА, уровень tIgE менее 45 МЕ/мл, а также мужской пол. Наличие ГЭРБ, уровень ACQ5 выше 5, непереносимость НПВП, ХПРС, а также сенсibilизация к 3-м и более группам аллергенов,

наоборот, влияли на отсутствие положительной динамики КЖ пациента к 6 месяцам терапии омализумабом по AQLQ. К **12 месяцам** терапии положительная динамика по **AQLQ** была связана с инициальным уровнем ОФВ1 выше 51%, уровнем ЭозК выше 370 кл/мкл, мужским полом. Наличие ГЭРБ, уровня tIgE выше 390 МЕ/мл, сенсibilизация к 3-м и более группам аллергенов, наследственность по БА служили неблагоприятным фактором по достижению ответа к 12 месяцам терапии омализумабом по AQLQ.

В данной диссертации независимые пороговые значения признаков и система предикторов ответа в прогностических моделях логистической регрессии иллюстрированы графиками, которые пригодны для работы в реальной клинической практике. В условиях ограниченного объема автореферата в качестве примера дизайна созданных моделей, на рисунке 6 представлены все графики, иллюстрирующие группу «омализумаба». Аналогичные схемы прогностических моделей были разработаны для всех БП при тБА.

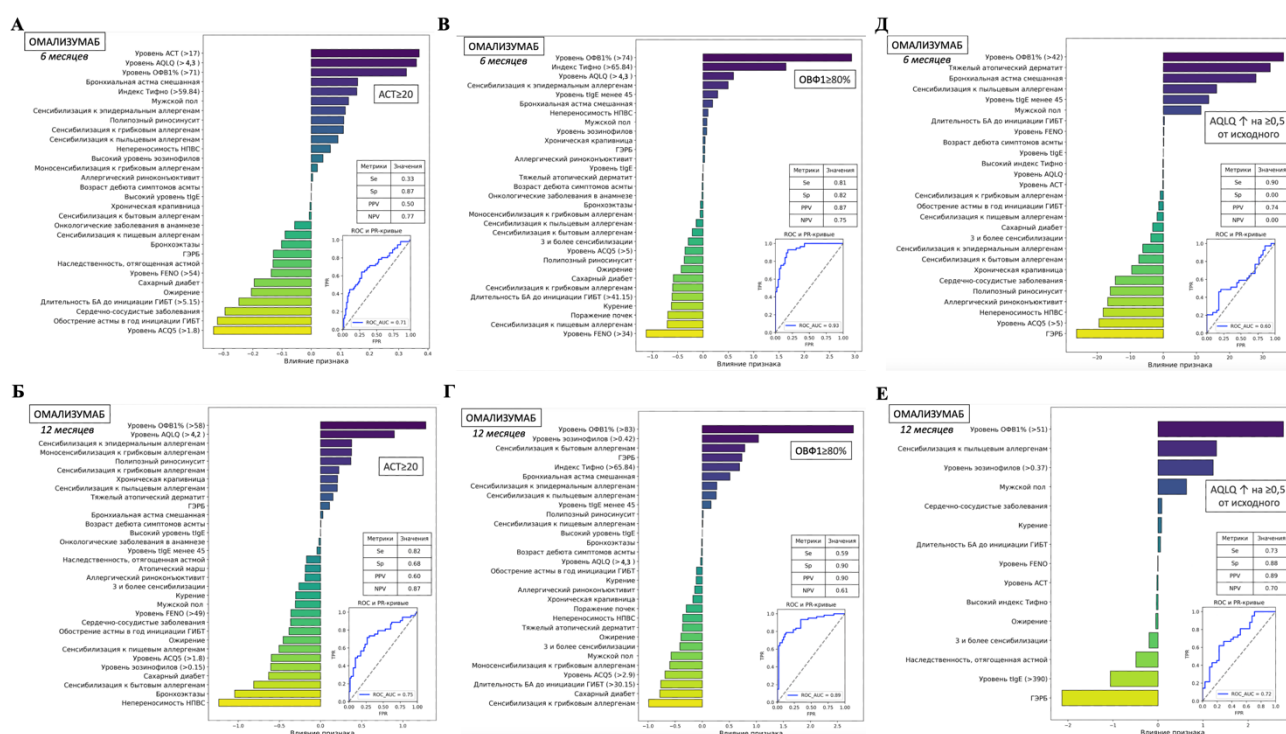


Рисунок 6 — Прогностические модели и независимые предикторы достижения ответа в определенные сроки на терапию омализумабом при тБА

Далее проводился анализ когорты пациентов тБА, получавших дупилумаб. Когорту пациентов, получавших дупилумаб, составили 140 человек из них 72 мужчины– 51,43% и 68 женщин (48,57). Оценка контроля БА и КЖ на инициальном этапе составляла: ACQ5 – ME 2,8; IQR 1,58; 3,80 баллов, ACT ME 15,0 [IQR 11,0; 19,0] баллов, AQLQ M (SD)4,2 (1,4) балла. Возраст на момент инициации ГИБТ составил Me 43 [IQR 32,0; 58,3] года. Пациенты в группе «дупилумаба» были моложе, чем пациенты когорты «омализумаба». Смешанный фенотип аллергической тБА встречался чаще (30%), чем в группах, получавших другие БП. Атопический

фенотип БА в 47,9% случаев; неатопический фенотип БА в 32% когорты. **ФК1** отличался доминированием atopического статуса с ранним дебютом БА и верификацией диагноза в детском возрасте, поливалентной сенсibilизацией к круглогодичным аллергенам с определением более 3-х типов сенсibilизации к круглогодичным и пылецевым аллергенам в 100% случаев, частым присоединением повышенной чувствительности к непатогенным плесневым грибам (58,2%) и пищевым аллергенам (69,1%). Отмечался гендерный сдвиг – 72,7% составляли мужчины, пациенты были с нормальным индексом ИМТ (94,5%). Данный ФК отличался высоким уровнем tIgE (2000 (726; 3166) МЕ/мл), персистирующей эозинофилией периферической крови (625 (410; 1078) кл/мкл), Т2- полиморбидностью, сочетаясь с АР/АРК и тяжелым АтД (100%), а также практически отсутствием ХПРС (89,1%) и непереносимости НПВП (98,2%). В **ФК2** был самый низкий уровень КЖ по AQLQ по сравнению с другими кластерами. В когорте преобладали женщины, (71,4%); доминировал неатопический фенотип БА. Отмечены: умеренный уровень tIgE (200 (96; 690) МЕ/мл), персистирующая эозинофилия крови (590 (312; 893) клеток/мкл). Спектр сопутствующих состояний представлен: АРК (83,3%), ХПРС (87,8%) и ожирением (30,6%). Тяжелый АтД был зарегистрирован только у 16,7% больных. В **ФК3** больше половины пациентов относились к зрелому и пожилому возрасту, от 45 до 59 лет (22,2%) и старше 60 лет (30,6%). Когорта представляла заболевание с поздним дебютом, без гендерных сдвигов, со смешанным (52,7%) или atopическим (41,7%) фенотипами БА в равных долях. Диагноз БА чаще подтверждался в молодом и первом периоде зрелости возрасте (29 (13; 40) лет), с сенсibilизацией, ограниченной 2 группам аллергенов, более 3-х встречалось в 25% случаев. Непереносимость НПВП подтверждена у 47,2% пациентов, ХПРС диагностирован в 80,6%, критерию тяжелого течения ХПРС (полипэктомий более 2-х в анамнезе) соответствовали 47,8% пациентов.

Далее идентифицированные **ФК** были подвергнуты сравнительному анализу эффективности **анти-IL4/13R** терапии. Соответственно были проанализированы данные, полученные на визитах через 1, 6 и 12 месяцев непрерывного лечения. Несмотря на то, что **ФК2** по критерию ответа «**АСТ ≥ 20 баллов**» несколько отставал в точках 2 и 3, статистическая значимость была достигнута при сравнении с **ФК1** и **ФК3** только в точке 2. Наиболее значимая доля пациентов с контролем БА на 6-ом и 12-ом месяцах ГИБТ отмечена в **ФК1** и **ФК3**, и составила 59% и 58% через 6 месяцев, 66% и 65% через 12 месяцев. Динамика достижения показателя «**ОФВ1 $\geq 80\%$** » от необходимого в период инициации терапии разнонаправлено менялась в процессе мониторинга. Через 12 месяцев лечения доли пациентов, достигших пороговой отметки, в **ФК3** составляли 86% (21/26), что значительно превышало частоту встречаемости этого показателя в **ФК1** и **ФК2**. Уже через 4 недели лечения дупилумабом у 52% пациентов из **ФК1**, 62% пациентов из **ФК2** и 48% больных из **ФК3** отмечался рост значения AQLQ

на $\geq 0,5$ баллов, ($p=0,62$). В дальнейшем число пациентов, достигших заданного критерия ответа на терапию, в группах сравнения увеличивалось, составив через 12 мес. 72% в ФК1, 79% в ФК2 и 69% в ФК3 ($p=0,75$). По результатам **АСQ5** в точке 1 определялось значимое увеличение доли пациентов с частичным и полным контролем БА по **АСQ <1,5 баллов** среди пациентов из ФК1 и ФК3. В свою очередь, ФК2 отличался медленным и умеренным ростом числа пациентов с уровнем **АСQ5 <1,5 баллов** – с 26% до 37%, статистически значимо отличаясь от групп сравнения в точке 1 и точке 2, $p < 0,05$. В ФК1 и ФК3 доли пациентов, достигших АСQ5 <1,5 баллов в точке 2 не отличались.

Для выявления предикторов достижения ответа на ГИБТ при тБА было проведено **исследование влияния исходных характеристик на прогнозирование ответа через 6 и 12 месяцев** терапии препаратами «омализумаб», «дупилумаб», «меполизумаб», «бенрализумаб». Исследование проводили с использованием модели логистической регрессии (бинарной классификации). Для определения уровня ответа на ГИБТ использовались следующие метрики: уровень «ОФВ1 $\geq 80\%$ » (далее ОФВ1); «АСТ ≥ 20 баллов» (далее АСТ); увеличение «AQLQ на $\geq 0,5$ балла» от исходного значения и/или значение «AQLQ = 7 баллов» (далее AQLQ). В некоторых случаях из графика модели отношения шансов были исключены признаки, которые не являлись достоверно значимыми по влиянию на ответ на лечение.

У пациентов с тБА через 6 месяцев терапии **благоприятно** на ответ по ОФВ1 влияли инициально высокий уровень ОФВ1 ($> 75\%$), уровень tIgE ($\geq 71,5$ МЕ/мл), уровень АСТ (> 7 баллов). Также положительными предикторами ответа по ОФВ1 являлись: смешанный фенотип БА, наличие тяжелого АтД и АРК. Высокий инициальный уровень ЭозК, уровень tIgE менее 45 МЕ/мл, возраст дебюта БА выше 13 лет, а также сопутствующее ожирение, ХПРС, сахарный диабет и мужской пол **неблагоприятно** влияли на характер ответа на терапию дупилумабом по ОФВ1% к 6 месяцу после старта. Через 12 месяцев терапии дупилумабом инициальный высокий уровень ОФВ1 ($> 76\%$) и индекс Тиффно (> 66) оставались наиболее значимыми предикторами ответа на терапию по ОФВ1, также поздний дебют БА (после 35 лет) положительно влиял на ответ по ОФВ1. Факт обострений БА в год инициации дупилумаба, длительность БА до инициации дупилумаба более 26 месяцев, сенсibilизация к грибковым аллергенам, а также высокий уровень ЭозК являлись **неблагоприятными факторами** ответа на терапию дупилумабом по ОФВ1. На **достижение ответа** на терапию дупилумабом по АСТ по окончании 6-го месяца после инициации **благоприятно влияли** ОФВ1 ($> 78\%$), индекс Тиффно ($> 71\%$), AQLQ ($> 4,5$), АСТ (> 18) и уровень ЭозК (> 1330 кл/мкл). Тяжелый АтД, АРК, уровень tIgE (менее 45 МЕ/мл) также являлись положительными факторами, ассоциированными с ответом по АСТ. Инициальный уровень АСQ5 ($> 2,7$), ожирение, сахарный диабет, сенсibilизация к грибковым аллергенам, дебют симптомов БА в возрасте старше 20 лет, наследственность по БА

неблагоприятно влияли на ответ на дупилумаб через 6 месяцев после инициации по АСТ. Через год после старта терапии дупилумабом уровень ЭозК выше 1190кл/мкл, высокий инициальный АСТ (> 19), уровень КЖ AQLQ ($> 3,5$), ОФВ1 выше 85%, и смешанный фенотип БА являлись **положительными предикторами** ответа на терапию дупилумабом по АСТ. Инициально высокий уровень ACQ5, поздний дебют БА в возрасте старше 34 лет и курение являлись **неблагоприятными** прогностическими факторами ответа на терапию дупилумабом **через год** после инициации. На уровень **КЖ** положительно влиял исходно высокий уровень ОФВ1%, при этом курение, мужской пол и непереносимость НПВС соответствовали положительным предикторам ответа по **AQLQ** после **6 месяцев** терапии дупилумабом. Поздний возраст дебюта БА – пороговое значение старше 37 лет, отягощенная наследственность, наличие обострений в год инициации дупилумаба, низкий уровень tIgE, сопутствующий ХПРС **неблагоприятно влияли** на уровень ответа на терапию дупилумабом по **AQLQ** **через 6 месяцев** после старта. Через **12 месяцев** ГИБТ **положительными предикторами** оставались высокий индекс Тиффно и большая длительность БА до инициации ГИБТ. Высокий уровень FeNOex являлся единственным значимым **неблагоприятным предиктором** ответа на терапию дупилумабом.

Аналогичным образом был проведен анализ лечения пациентам с тБА, получавших **меполизумаб**. Когорта (n=56) была представлена женщинами в 69,6%, пациенты мужского пола составили 30,4%. Данная подгруппа преимущественно относилась ко 2-ому периоду зрелого возраста и периоду пожилого возраста, Ме 56 [IQR 49; 68] , процент пациентов старше 59 лет составлял 44,6%.

В **ФК1(n=17)** уровень КЖ по AQLQ был выше или сопоставим с другими ФК, характеризовался низкими значениями tIgE Ме 3,3 [IQR 1,5], ($p < 0,001$). Высокая частота встречаемости сенсibilизации к пыльцевым аллергенам в 82,4% была сравнима с сопутствующим диагнозом ХПРС (88,2%). **ФК2 (n=12)** наравне с ФК3 являлся **самым неблагоприятным по уровню КЖ по AQLQ**. Пациенты этой когорты имели **самые тяжелые проявления бронхообструкции** из всех 4-х ФК, у 91,7% пациентов ОФВ1 составил $< 60\%$; самые высокие цифры tIgE, Ме 372 [258;534] МЕ/мл; наименьшее среди ФК частота встречаемости пыльцевой сенсibilизации(41,7%); доля сопутствующего ХПРС была меньше, чем в других ФК и охватывала 50% пациентов когорты ($p < 0,003$). Пациенты **ФК3(n=14)** в 100% случаев имели сопутствующий ХПРС, наихудшие **характеристики контроля по АСТ и ACQ5** среди групп сравнения, наименьший уровень КЖ по **AQLQ**, $2,9 \pm 0,7$ [2,5 – 3,3], ($p < 0,001$), реже остальных ФК диагностировалась пыльцевая аллергия (14,3%). **ФК4(n=8)** был самый благополучный по нарушениям бронхиальной проходимости, показатель «ОФВ1 выше 85%» определялся в 61,5% случаев, результаты ОФВ1 в интервале «от 60% до 84%» составляли 38,5%.

Уровень **КЖ** пациентов был **самый высокий** по сравнению с больными других групп. Пыльцевая сенсibilизация выявлялась у 23,1%, $p < 0,046^*$, что значимо меньше, чем в ФК2. Доля сопутствующего ХПРС была незначительно, но достоверно меньше, чем в ФК3, и составляла, 92,3% ($p < 0,046$).

Согласно вышеописанным алгоритмам анализа характера ответа на БП были рассмотрены пациенты, получавшие **меполизумаб** соответственно **ФК**, на визитах **через 1, 6 и 12 месяцев** непрерывного лечения. Показатель «**ОФВ1 $\geq 80\%$** » от должного отсутствовал у пациентов ФК2 по окончании месяца терапии. Динамика изменений показателя «**ОФВ1 $\geq 80\%$** » от должного в ФК2 отличалась от других кластеров, этот признак отсутствовал по окончании месяца терапии, а вместо прироста в точке 3 отмечалось снижение на 3% после прироста в точке 2 у 25% пациентов. Критерий «**ОФВ1 $\geq 80\%$** » уже в точке 3 был отмечен у всех пациентов ФК4 и оставался в 100% случаев в точке 3. Прирост показателя на 10% имел место в ФК1 и ФК3 на сроке после 12-ти месяцев терапии по сравнению со значением после 1-ого месяца терапии. Доли пациентов, получавших меполизумаб, с критерием «**AQLQ на $\geq 0,5$ баллов**» увеличивались во всех ФК, но каждый фенотип имел свои особенности динамики частоты встречаемости улучшения КЖ. Количество пациентов **ФК1** с «**AQLQ на $\geq 0,5$ баллов**» увеличилось в точке 2 на 7%, а затем в точке 3 снизилось на 13%. Наоборот, количество пациентов ФК3 с «**AQLQ на $\geq 0,5$ баллов**» снизилось через 6 месяцев терапии на 10%, а затем в точке через 12 месяцев терапии увеличилось на 20%. Доля в % пациентов ФК2 была наименьшей через месяц терапии меполизумабом, а в конечной точке «12 месяцев ГИБТ» немного уступала лидеру по рассматриваемому показателю в ФК3. По показателю «**АСQ $< 1,5$ баллов**» отмечалось резкое снижение частоты встречаемости признака во всех четырех ФК в точке 3. После снижения распространенности среди пациентов ФК4 этого показателя на 12 % в точке 2 по сравнению с точкой 1, процент больных не менялся и составлял 38% на точке 2 и точке 3 мониторинга. Наиболее контрастные данные наблюдались в ФК1, когда процентное соотношение количества пациентов, достигших ответа по «**АСQ $< 1,5$ баллов**», упало с 75% в точке 2 до 8% в точке 3. Полученные данные указывают на необходимость мониторинга стабильности ответа в динамике.

Для определения предикторов достижения ответа на ГИБТ у пациентов с тБА, получавших меполизумаб, с применением модели логистической регрессии использовались аналогичные метрики ответа на 6 и 12 месяцам терапии меполизумабом.

Через **6 месяцев** терапии меполизумабом на **уровень ОФВ1 положительно влияли** инициально высокий уровень индекса Тиффно (73%), AQLQ (> 4), уровень ЭозК (> 320 кл/мл). Смешанный фенотип БА и наличие АРК также **благоприятно влияли** на уровень ответа по ОФВ1. При этом курение, инициально низкий уровень tIgE, высокий АСQ5, большая длительность БА до инициации меполизумаба (> 22 лет), мужской пол, ХПРС, непереносимость

НПВП и бронхоэктазия **неблагоприятно влияли** на ответ на терапию меполизумабом через 6 месяцев после старта. Спустя год терапии меполизумабом **положительными предикторами** ответа на терапию по ОФВ1 оставались: уровень ЭозК (>320 кл/мкл), инициальный высокий уровень индекса Тиффно ($> 71\%$), смешанный фенотип БА и сопутствующий АРК. Курение, онкологические заболевания в анамнезе, наличие бронхоэктазов, мужской пол, низкий уровень tIgE являлись **неблагоприятными факторами**, негативно влияющими на ответ на терапию меполизумабом спустя год после старта. Высокий индекс Тиффно ($>73\%$), инициальный уровень АСТ (>13 баллов), смешанный фенотип БА и уровень КЖ ($>3,1$ баллов) по AQLQ являлись **благоприятными факторами** ответа на терапию меполизумабом по АСТ. Большая продолжительность БА до инициации меполизумаба, более 22 лет, была единственным значимым **неблагоприятным фактором** по АСТ через 6 месяцев терапии. Через 12 месяцев ГИБТ инициальный уровень КЖ по «AQLQ более 3,5 баллов» и «АСТ выше 7 баллов», смешанный фенотип БА и АРК **положительно влияли** на уровень АСТ, в то время как курение, ГЭРБ, мужской пол, отягощенная наследственность по БА, сахарный диабет, низкий уровень tIgE, а также сенсibilизация к 3-ей и более группам аллергенов являлись **неблагоприятными факторами** пациента по влиянию на ответ по АСТ. По влиянию на уровень КЖ согласно оценке по AQLQ наиболее значимыми **благоприятными признаками** являлись смешанный фенотип БА, уровень tIgE – с пороговым значением выше 212 МЕ/мл, сопутствующий АРК. **Негативными предикторами** ответа на терапию меполизумабом являлись наличие сенсibilизации к 3-ей и более группам аллергенов, высокий уровень ЭозК, мужской пол и ожирение. Через 12 месяцев терапии меполизумабом значимым **негативным фактором** по влиянию на достижение целевых показателей КЖ по AQLQ оставалось наличие сенсibilизации к 3-ей и более группам аллергенов. Низкий уровень tIgE и смешанный фенотип БА являлись **благоприятными факторами** по влиянию на AQLQ через 12 месяцев терапии меполизумабом.

Когорта пациентов с тБА, получавших бенрализумаб, была сформирована из 45 пациентов. Анализ включал АгК и **оценку ответа на ГИБТ**.

В группу вошли 21 мужчина (46,7%) и 24 женщины (53,3%), все больные находились в зрелом возрасте, Ме 51 [IQR 42;58] лет, ($p < 0,001$). Средний возраст старта ГИБТ: 50,3 года. Распределение фенотипов БА было следующим: 44,4% составлял неатопический вариант, 31,1% – смешанный, 24,4% – неатопический. В результате кластеризации было определено **3 ФК**: ФК1 ($n=21$), ФК2 ($n=12$), ФК3 ($n=12$). Сравнение большинства характеристик не показало статистически достоверных различий. Отмечены различия по двум признакам: частота встречаемости сопутствующего ХПРС и ЭозК. В ФК1 доминировали пациенты с ХПРС – 90,5%. Только треть пациентов ФК3 страдала ХПРС, 33,3%. Когорта ФК2 занимала промежуточное положение и ХПРС был верифицирован в 58,3%, ($p < 0,003$). Та же тенденция сохранялась и при

анализе количества ЭозК. Самый высокий уровень эозинофилии крови определялся в ФК1 и составлял $0.768 \pm SD 0.479 / \text{Ме}$; ФК3 отличался наименьшим уровнем ЭозК, $M 0.444 \pm SD 0.197 / \text{Ме } 0.32-0.57$; значения ЭозК в ФК2 занимали срединное положение, $\text{Ме } 0.495 \pm SD 0.331 / \text{Ме } 0.28 - 0.71$. ($p < 0,042$).

Для выявления предикторов достижения ответа при тБА было проведено **исследование влияния характеристик пациента на прогнозирование ответа** через 6- и 12 месяцев терапии **бенрализумабом** по аналогии с другими БП. Для определения уровня ответа на ГИБТ использовались те же метрики, что и в предыдущих группах БП.

При оценке ответа через 6 месяцев терапии по **AQLQ** был получен **высокий уровень достоверности** модели отношения шансов и признаков. Высокий уровень ACQ5 и курение являлись **неблагоприятными предикторами** ответа на терапию по **ОФВ1%** через 6 месяцев терапии. Через год после старта терапии высокий уровень ОФВ1(>91%), мужской пол, высокий уровень ЭозК, смешанный фенотип БА, поздний дебют БА **благоприятно влияли** на уровень ответа на терапию по показателю ОФВ1. ГЭРБ, поражение почек, изначально высокий ACQ5, наличие сенсibilизации к 3-ем и более группам аллергенов, отягощённая наследственность по БА, непереносимость НПВП, сенсibilизация к грибковым аллергенам, курение и изначально низкий уровень tIgE являлись негативными факторами по влиянию на ответ на терапию бенрализумабом. Через 6 месяцев терапии бенрализумабом смешанный фенотип БА, изначально высокий уровень ЭозК и ОФВ1, а также мужской пол прогностически **благоприятно влияли** на ответ на терапию по АСТ. Курение, низкий уровень tIgE, наличие сенсibilизации к 3-ем и более группам аллергенов, высокий уровень FeNOex и наличие ГЭРБ оставались **негативными предикторами** ответа на терапию через 6 месяцев после старта. Через 12 месяцев терапии лишь поздний возраст дебюта БА остался значимым предиктором ответа на терапию относительно АСТ, а высокий уровень FeNO наоборот **негативно влияли** на уровень АСТ. Поздний возраст дебюта БА являлся значимым неблагоприятным предиктором ответа через 6 месяцев терапии бенрализумабом относительно результата AQLQ.

Мультифакториальный когортный анализ пациентов с тАтД, являющихся кандидатами для назначения ГИБТ

Первичная когорта тяжелого АтД включала 139 больных, нуждающихся в системной терапии в соответствии с критериями назначения. Когорта из 82 пациентов получала монотерапию дупилумабом не менее 12 месяцев. Все пациенты имели низкий уровень дерматологического КЖ по индексу DLQI и высокую степень тяжести АтД по шкалам SCORAD и РОЕМ. Все эти пациенты имели признаки сочетанных патогенетических механизмов, обуславливающих тяжесть АтД. В результате AgК получены наиболее часто встречаемые три

фенотипических «портрета пациентов»:

- пациенты с преобладанием неаллергического АтД, нет связи с полисенситизацией к неинфекционным аллергенам и сопутствующими атопическими заболеваниями;
- пациенты, у которых тяжесть АтД в первую очередь формируется за счёт сенситизации широкого спектра, включая грибковые аллергены;
- пациенты, имеющие по сравнению с другими фенотипами относительно менее выраженные симптомы тяжести АтД и лучшие показатели КЖ.

В таблице 3 представлены основные отличительные характеристики ФК тАтД со сравнительным анализом по уровню КЖ согласно DLQI, наиболее неблагоприятный вариант представлен в ФК3 с доминированием неаллергической формы болезни. Уровень КЖ может быть использован при определении приоритетов назначения системной терапии.

Таблица 3 — Основные характеристики ФК первичной когорты АтД

Показатели	Фенотипические кластеры			P
	ФК 1	ФК 2	ФК 3	
BSA инициальный, Ме [IQR]; %	86,00 [67,00; 98,00]	42,00 [28,00; 78,00]	75,75 [60,5; 89,88]	< 0,001* pФК 2 – ФК 1 < 0,001 pФК 3 – ФК 2 = 0,01
DLQI инициальный, Ме [IQR]; баллы	17,00 [13,00; 22,00]	14,00 [9,00; 21,00]	24,00 [16,75; 26,25]	< 0,001* pФК 3 – ФК 1 = 0,041 pФК 3 – ФК 2 < 0,001
РОЕМ инициальный, Ме [IQR]; баллы	23,00 [18,00; 26,00]	19,00 [13,00; 23,00]	24,00 [20,75; 26,00]	0,002* pФК 2 – ФК 1 = 0,009 pФК 3 – ФК 2 = 0,005
SCORAD инициально, М (SD); баллы	81,86 (14,21)	52,15 (17,07)	83,66 (7,92)	< 0,001* pФК 1 – ФК 2 < 0,001 pФК 2 – ФК 3 < 0,001
Эозинофилы инициально, Ме [IQR]; 10 ⁹ /л	0,66 [0,41; 1,19]	0,37 [0,19; 0,68]	0,40 [0,19; 0,83]	0,005* pФК 2 – ФК 1 = 0,006 pФК 3 – ФК 1 = 0,048
IgE инициально, Ме [IQR]; МЕ/мл	2000,00 [1394,00; 2500,00]	1227,00 [379,62; 2000,00]	1276,00 [398,50; 2000,00]	0,015* pФК 2 – ФК 1 = 0,017
Пол, абс. (%) Мужской Женский	45 (83,3%) 9 (16,7%)	22 (41,5%) 31 (58,5%)	9 (28,1%) 23 (71,9%)	< 0,001* pФК 1 – ФК 2 < 0,001 pФК 1 – ФК 3 < 0,001
БА, абс. (%)	48 (88,9%)	34 (64,2%)	3 (9,4%)	< 0,001* pФК 1 – ФК 2 = 0,002 pФК 1 – ФК 3 < 0,001 pФК 2 – ФК 3 < 0,001
Сенситизация к бытовым аллергенам, абс. (%)	44 (81,5%)	40 (75,5%)	17 (53,1%)	0,014* pФК 1 – ФК 3 = 0,015
Сенситизация к эпидермальным аллергенам, абс. (%)	47 (87,0%)	42 (79,2%)	17 (53,1%)	0,001* pФК 1 – ФК 3 = 0,001 pФК 2 – ФК 3 = 0,023
Сенситизация к пыльцевым аллергенам, абс. (%)	50 (92,6%)	41 (77,4%)	11 (34,4%)	< 0,001* pФК 1 – ФК 2 = 0,027 pФК 1 – ФК 3 < 0,001 pФК 2 – ФК 3 < 0,001
Сенситизация к аллергенам непатогенных плесневых грибов, абс. (%)	31 (57,4%)	23 (43,4%)	8 (25,0%)	0,014* pФК 1 – ФК 3 = 0,011
Пищевая аллергия, абс. (%)	37 (68,5%)	24 (45,3%)	13 (40,6%)	0,015* pФК 1 – ФК 2 = 0,034 pФК 1 – ФК 3 = 0,034

Анализ информативности показателей основных тестов при мониторинге ГИБТ, включая их связь с другими признаками, сроками терапии и категориями ответа, был изучен в когорте 82 пациентов с тяжелым течением АтД, получавших ГИБТ дупилумабом не менее 12 месяцев. Тестирование проводилось в период инициации перед назначением дупилумаба, и на сроках динамического наблюдения во временных точках 1, 6 и 12 месяцев. Соотношения положительных и отрицательных изменений показателей тестов согласно принятым критериям ответа в контрольных точках терапии и градация показателей использованных инструментов системной терапии отражена на рисунке 7.

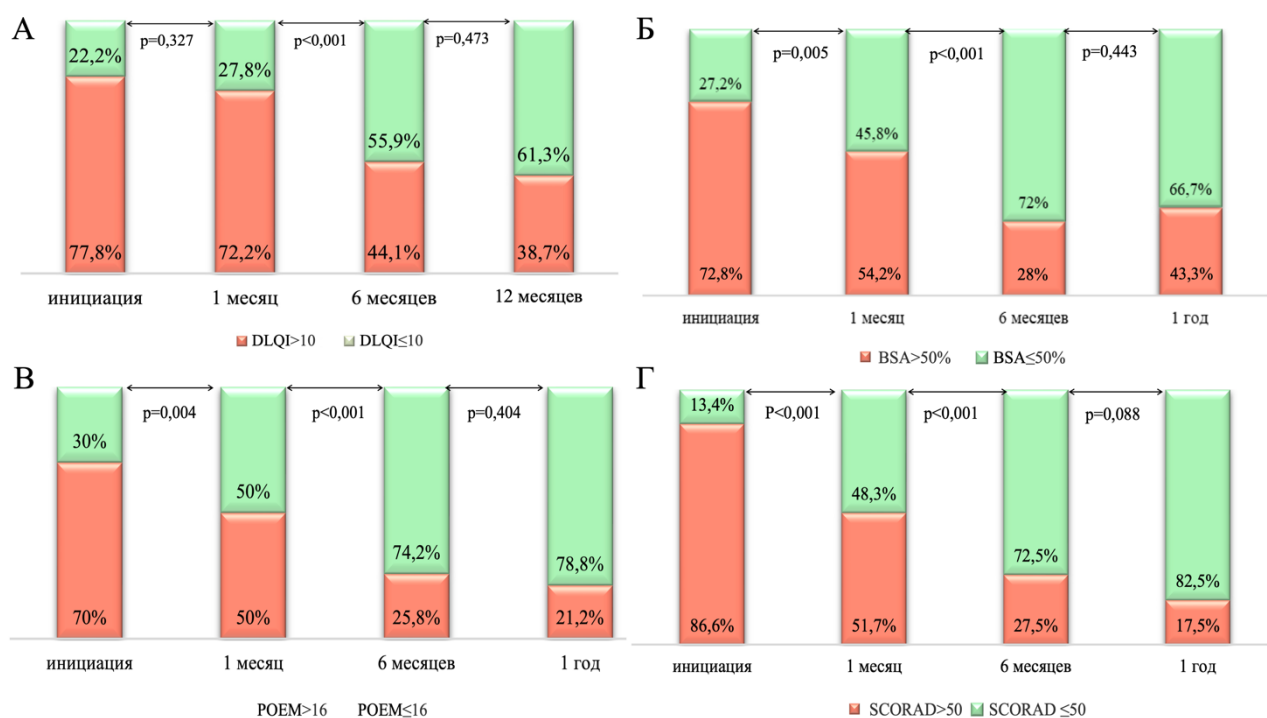


Рисунок 7 — Динамика ответа на терапию дупилумаб пациентов с тАтД согласно критериям по DLQI, POEM, SCORAD, BSA

На рисунке 7 показаны 4 схемы динамики в процентном соотношении положительных и отрицательных изменений показателей тестов у 82-х пациентов с тАтД, получавших дупилумаб согласно принятым критериям ответа в точках контроля терапии. По DLQI, POEM, SCORAD нарастала положительная динамика в каждой точке контроля терапии, причем качественный скачок происходил на этапе со 2-го по 6-й месяцы терапии. Исключением явилась оценка по реакции пациентов по индексу площади поражения кожи (BSA), где доля пациентов с положительным сдвигом показателя снизилась в конце второго полугодия. Анализ построенных схем по вопросу об оптимальных сроках оценки эффективности системной терапии дупилумабом тяжелого АтД показал необходимость продолжительности мониторинга ответа **не менее 6 месяцев**. При сравнении инициальных качественных и количественных признаков случаев с разнонаправленными «ответами» по критериям тестов (BSA, DLQI, SCORAD, POEM) в

зависимости от длительности терапии были определены следующие данные. Отсутствие ответа на терапию дупилумабом спустя 1 месяц после назначения ассоциировано с достоверно более высоким значением BSA (в 1,5 раза), DLQI (в 1,6 раза), POEM (в 1,7 раза), SCORAD (в 1,4 раза) инициально, с более низким значением уровня tIgE , в 2,2 раза, инициально. После 6 месяцев терапии дупилумабом отсутствие контроля связано с достоверно более высоким значением DLQI в 1,5 раза, SCORAD в 1,2 раза инициально, с более низким значением уровня ЭозК (в 2,2 раза) инициально. Отсутствие ответа на терапию дупилумабом спустя 1 год после назначения ассоциировано с достоверно более высоким значением DLQI, в 1,8 раза, POEM в 1,4 раза, ИМТ в 1,2 раза инициально. На рисунке 8 приведен пример прогностической модели достижения ответа по « $50 < \text{SCORAD} \leq 50$ ».

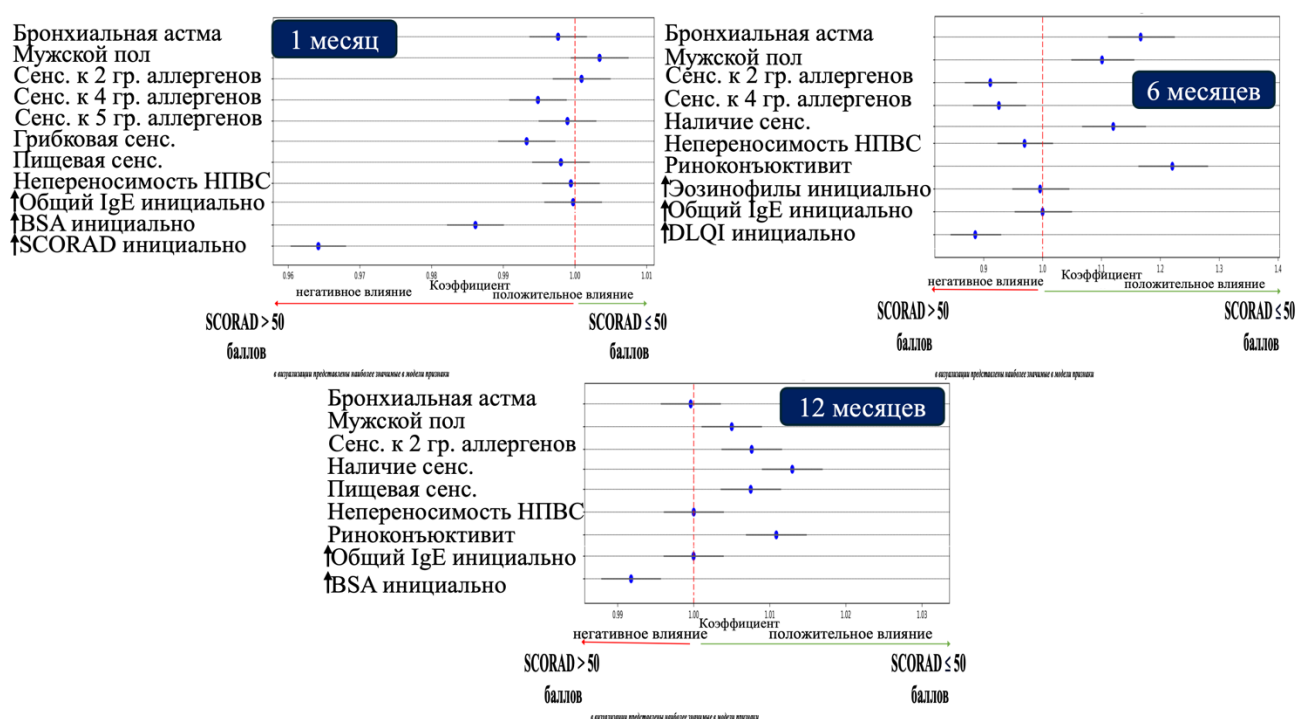


Рисунок 8 - Прогностические модели достижения ответа на дупилумаб по SCORAD при тАтД

Через 1 месяц ГИБТ на индекс «SCORAD» положительно влияли: мужской пол и не более 2-х групп сенсibilизации АтД; отрицательно влияли наличие БА, грибковая сенсibilизация и пищевая аллергия, высокий инициальный уровень BSA и SCORAD. Через 6 месяцев отрицательно влияли высокий инициальный уровень DLQI, непереносимость НПВП; положительно влияли: АРК, атопический фенотип АтД, мужской пол и сопутствующая БА. Через 12 месяцев положительно влияли: мужской пол и наличие не более 2-х групп сенсibilизации, АРК, пищевая аллергия. Высокий инициальный уровень BSA оставался единственным негативным предиктором по индексу SCORAD через 12 месяцев терапии. Представленные **предиктивные модели** по достижению пациентов с тяжелым АтД пограничных значений

показателей инструментов (BSA, DLQI, SCORAD, POEM) на определенных этапах оценки (1, 6, 12 месяцев) терапии дупилумабом были установлены несколько статистически значимых зависимостей с определением возможных предикторов как эффективности терапии, так и отсутствия/потери ответа.

В результате АгК в «когорте дупилумаба» (82 случая) выделено 2-а ФК. ФК1 включал 40, а в ФК2 – 42 пациента. На этапе инициации ГИБТ по данным основных опросников тяжесть и контроль симптомов был достоверно ниже в ФК1. Угнетение КЖ (DLQI) при ФК1 соответствовал крайне высоким значениям, а в случае ФК2 градации «сильное воздействие на КЖ», $P \leq 0,001^*$, согласно показателям POEM в ФК1 определялась тяжелая форма кожного процесса при АтД, а во 2-м – обострение АтД. Показатель площади поражения кожных покровов BSA в период инициации дупилумаба, в ФК1 значительно превышал процент BSA в ФК2, $p < 0,001^*$. Соответственно, баллы SCORAD были достоверно выше в 1-м фенотипе, Ме [IQR] 84,70 [75,53; 91,12] vs 65,95 [51,52; 78,55], $p \leq 0,001^*$. В ФК2 **сопутствующая тБА** встречалась в 2 раза чаще, чем в ФК1, $n / \% - 19 (45,2\%)$, $p < 0,03^*$, при этом частота встречаемости сочетания расширенного спектра сенсibilизации (5 вариантов гиперчувствительности) тоже превалировала во ФК2, $n / \% - 6 (15,0\%)$ в 1-ом vs 17 (40,5%) во 2-м, $P < 0,010^*$. Частота пыльцевой и пищевой сенсibilизации чаще встречалась у пациентов ФК2.

Далее сравнивались ФК по уровню ответа в точках контроля в зависимости от сроков ГИБТ в точках мониторинга (Таблица 4). В точках контроля показатели тестов в ФК2 значительно чаще соответствовали значениям оптимального ответа. Эти данные могут быть использованы при выборе пациентов для ГИБТ дупилумабом.

Таблица 4 – Показатели шкал BSA, DLQI, SCORAD, POEM в зависимости от характеристик ФК и сроков лечения дупилумабом тяжелого АтД

Показатели	Категории ответа	ФК (28)		P
		ФК1	ФК 2	
BSA 1 месяц, абс. (%)	>50%	10 (83,3%)	3 (25,0%)	0,012*
	≤50%	2 (16,7%)	9 (75,0%)	
SCORAD 1 месяц абс. (%)	>50	11 (73,3%)	4 (28,6%)	0,027*
	≤50	4 (26,7%)	10 (71,4%)	
SCORAD 6 месяцев, абс. (%)	0-25	1 (3,8%)	8 (32,0%)	0,007*
	26-50	14 (53,8%)	14 (56,0%)	
	>50	11 (42,3%)	3 (12,0%)	
SCORAD 6 месяцев, абс. (%)	>50	11 (42,3%)	3 (12,0%)	0,027*
	≤50	15 (57,7%)	22 (88,0%)	
SCORAD 12 месяцев, абс. (%)	0-25	2 (10,0%)	8 (40,0%)	0,027*
	26-50	12 (60,0%)	11 (55,0%)	
	>50	6 (30,0%)	1 (5,0%)	
DLQI 6 месяцев, абс. (%)	>10	12 (66,7%)	3 (18,8%)	0,007*
	≤10	6 (33,3%)	13 (81,2%)	

В когорте из 21 пациента были проведено **определение уровней биомаркеров IL-31 и CCL17**, Уровень маркеров значимо снижался через 4 месяца терапии дупилумабом, IL31–с Ме 33,60[IQR 27,85 – 42,95] до Ме 20,70[IQR 14,85–28,10], CCL17–с Ме 486,00 [IQR 314,55 – 738,25] до Ме 139,30 [IQR 54,58 – 265,15], $p<0,001^*$. В случаях наличия коморбидности по ХПРС и/или пищевой аллергии отмечен значимый более низкий уровень IL31 до назначения терапии дупилумабом по сравнению с пациентами, не имеющими этих сопутствующих патологий. У пациентов со значением индекса **SCORAD** <50 баллов через месяц терапии показатели IL31 и CCL17 в крови были достоверно ниже, чем с уровнем SCORAD1 ≥ 51 балл, снижение CCL17 было двухкратным.

В ходе исследования было зарегистрировано 4 случая ранее описанных НЯ на дупилумаб (конъюнктивит, дерматит головы и шеи), что могло привести к прекращению терапии и потере контроля АтД. Впервые в РФ лечебная тактика по преодолению последствий НЯ у этих 4-х пациентов явилось применение комбинированной Анти-IgE и Анти - IL-4R α биологической терапии (дупилумаб +омализумаб). Во всех случаях НЯ на антиIL-4,13R терапию была диагностирована сенсibilизации к грибам рода *Malassezia*. Комбинированная терапия через месяц после начала приема омализумаба полностью разрешала конъюнктивит и приводила к регрессу высыпаний на лице, максимальный срок наступления полного контроля заболевания в среднем составлял 6 месяцев. На рисунке 9 показана схема мониторинга сочетанной ГИБТ у 1-го их 4-х пациентов.

Пациент 1. 40 лет



Сенсibilизация: БС- бытовая, ЭС-эпидермальная, ГС –грибковая, ПС- пылевая, ПА-пищевая аллергия. БА-бронхиальная астма, АРК-аллергический риноконъюнктивит. НЯ – нежелательное явление.

Рисунок 9 — Клинический случай 1

Характеристика когорт пациентов с тяжелой ХСК и анализ результатов ГИБТ

Общую когорту тяжелой ХСК составили 146 пациентов, которым была показана анти- IgE терапия. В когорте преобладали женщины среднего возраста (62%), частота встречаемости ангиоотеков составила 83% случаев. Стартовое значение UAS7 отражало высокую степень активности ХСК (ME = 29, TQR 22–37), а инициальные баллы UCT свидетельствовали о неконтролируемом течении заболевания (ME = 4, TQR 3-7), сопровождающемся низкими показателями уровня КЖ по DLQI. По баллам AAS7 выраженность ангиоотеков соответствовала умеренной степени, максимальное значение баллов составляло 33.

С первого дня терапии пациенты получали непрерывно один и тот же БП моноклональных антител, нацеленный на циркулирующий общий IgE: 53 пациента получали омализумаб (Генолар*), а 75 пациентов – омализумаб (Ксолар*), лигелизумабом лечились 18 пациентов. Когорта лигелизумаба ввиду своей малочисленности не подлежала дальнейшему динамическому анализу. Необходимым условием для дальнейшего проведения исследования явилось **обоснование корректности объединения групп** пациентов, получавших **Ксолар** и биоаналог **Генолар**. Пациенты, получавшие данные препараты имели сходные набор исходных клинических характеристик за исключением двух параметров: у пациентов, получавших Генолар, достоверно чаще встречалась сопутствующая холинергическая ХК (41% vs 10%; $p=0,02$), а также уровень базофилов был исходно выше в сравнении с пациентами на Ксоларе, (20 (20-40) vs. 0 (0-30) $\cdot 10^6$ /л; $p=0,05$). Прямое сравнение эффективности биоаналогов проводилось на основании анализа количественных и категориальных результатов обследования в динамических точках оценки при терапии ГИБТ: по UAS7 и AAS. По уровню ответа на терапию Ксолар и Генолар при ХСК на основании балльных оценок между группами не было найдено статистически значимых отличий. **Объединенная когорта из 128 пациентов**, получающая терапию омализумабом (**Ксолар+ Генолар**), была **признана валидной** для проведения следующего этапа исследования. В процессе АгК было определено оптимальное число ФК – 4. К группе ФК1 относилось наибольшее число пациентов – 42 человека, в состав ФК2 и ФК4 входили по 30 пациентов, ФК3 оказался наиболее малочисленным – 26 пациентов. В **ФК1** были самые молодые 30 ± 8 лет пациенты, с нормальным ИМТ <25 наибольшей частотой сопутствующей ХиндК, (50%, $p \leq 0,0489^*$). В **ФК2** преобладали пациенты с сочетанием признаков: зрелый возраст (2-й период), с избыточным весом – 36,7% пациентов, страдали ожирением 33,1[25,8 – 36,7], наименьшей длительностью ХСК и низкой частотой встречаемости сопутствующей ХиндК – 20%, высокой частотой СД – 16,7%. В **ФК3** пациенты были старше других ФК, продолжительность ХСК в 5-6 раз дольше других ФК, Ме 124 [IQR 54 – 212] месяцев, с наименьшими значениями уровней ЭозК, Ме35[IQR 0 – 100]кл/мкл, tIgE, Ме 37 [IQR 11 – 115].

В ФК4 встречались пациенты с сочетанием признаков: с самым высоким уровнем ЭозК Ме 294 [IQR 202–355] базофилов, Ме 45 [IQR 20–100] tIgE, Ме166[IQR 81 – 297], $p < 0,0166^*$.

При изучении **характера ответа на терапию омализумабом в зависимости от ФК тяжелой ХСК** расчеты проводились в определённые временные интервалы, а именно на 4, 8, 12, 16 и 20-й неделях со дня старта ГИБТ. Сравнительный анализ уровня контроля (UCT) и уровня КЖ в зависимости от ФК тяжелой ХСК был проведен между объединенной когортой пациентов 1-го, 2-го и 4-ого ФК с пациентами ФК3. Результаты отражены ниже в **Таблице 5**. Баллы UCT соответствовали неконтролируемому течению ХСК у пациентов ФК3 на всех сроках мониторинга ГИБТ (8,12,16,20 недели), а показатели сводной когорты согласно значению МЕ и IQR имели контролируемое течение ХСК. Баллы DLQI достоверно различались на 8,16, и 20 неделе и в ФК3 были достоверно выше, чем в сводной когорте, что свидетельствовало о наличии более выраженного влияния на КЖ пациентов. **ФК3** имел наихудшие показатели индексов контроля ХСК (UCT) и дерматологического контроля КЖ при ХСК (DLQI). Это подтверждали данные по оценки активности ХСК согласно опроснику UAS7, так <7 баллов по UAS7 – «удовлетворительный контроль, но неполный», регистрировалось лишь у 48% пациентов в ФК3 в сравнении с 70% пациентов в остальных группах к 16-й неделе терапии омализумабом, ($p=0,05$).

Таблица 5 — Сравнительный анализ UCT и DLQI между ФК3 и объединенной когортой ФК1,2,4

Точка мониторинга	Группы сравнения	МЕ (IQR)	P
8 недель (UCT)	ФК 3	9 (7-10)	P= 0,032
	остальные пациенты когорты омализумаба	14 (10-16)	
12 недель (UCT)	ФК 3	8 (6-11)	P= 0,018
	остальные пациенты когорты омализумаба	16 (10-16)	
16 недель (UCT)	ФК 3	11 (9-12)	P= 0,017
	остальные пациенты когорты омализумаба	16 (12-16)	
20 недель (UCT)	ФК 3	9 (8-11)	P= 0,016
	остальные пациенты когорты омализумаба	15 (12-16)	
8 недель (DLQI)	ФК 3	5 (4-6)	P= 0,045
	остальные пациенты когорты омализумаба	0 (0-4)	
16 недель (DLQI)	ФК 3	3 (2-5)	P= 0,049
	остальные пациенты когорты омализумаба	0 (0-3)	
20 недель (DLQI)	ФК 3	3 (1-5)	P= 0,05
	остальные пациенты когорты омализумаба	1 (0-2)	

В анализе **отношения шансов достижения ответа на терапию омализумабом в зависимости от сроков (продолжительности) терапии и отдельных характеристик пациентов с ХСК** каждый отдельный признак был проанализирован в зависимости временной точки относительно баллов UAS7. Значимым по баллам UAS7 положительным предиктором раннего оптимального ответа (UAS7 менее 7) на 4–8 неделе терапии омализумабом было наличие ангиоотеков. Отрицательное влияние оказывали: atopический анамнез, наличие сопутствующих

БА и АРК, на этапе инициации терапии наличие IgG антител к ТПО в сочетании с низким уровнем tIgE (менее 30 МЕ\мл) и ЭозК (50кл/мкл), сопутствующей ХинК и АИЗ, прием сГКС в анамнезе. На 12-16 неделе положительными предикторами ответа на терапию были определены: наличие ангиоотеков, инициально высокий уровни базофилов и tIgE в крови. Плохими прогностическими признаками ответа (по шкале UAS7) к 12-16 неделе являлись: 2-й период зрелого возраста на момент дебюта, длительность заболевания, высокий ИМТ, atopический анамнез, сопутствующая БА и ХиндК, а также наличие АИЗ. Через 24 недели после начала терапии, инициально высокий уровень (в порядке значимости) базофилов, tIgE, ЭозК способствовали увеличению шансов хорошего ответа на омализумаб, только высокий инициальный уровень UAS7 и большая продолжительность симптомов ХСК оставались плохими прогностическими признаками через 6 месяцев после старта терапии.

Анализ факторов, препятствующих достижению «полного ответа» на терапию омализумабом по критерию «UAS7 = 0 баллов», проводился через 4, 12, 20 и 24 недель лечения. **Через 4 недели** наибольшее негативное влияние на «достижение полного ответа» имели следующие признаки: наличие сопутствующей БА и АРК, наличие антител к ТПО, в том числе в сочетании с низким уровнем tIgE – по отдельности эти признаки снижали шансы достижения полного ответа на терапию в 2 раза. Большая длительность симптомов ХСК до инициации терапии омализумабом, ХиндК в меньшей степени негативно влияли на достижение быстрого «полного ответа» на анти-IgE терапию при ХСК. **Через 12 недель** влияние предикторов на достижение «полного ответа» изменилось, и наибольшее негативное влияние оказывало наличие ХиндК (снижение шансов полного ответа на 20 %), но были выявлены новые негативные предикторы: присутствие аутоиммунной коморбидности, назначение сГКС в анамнезе, ангиоотеки, мужской пол. **Через 20 недель** антиIgE терапии 2 предиктора сохраняли наибольшее негативное влияние на достижение «полного ответа»: наличие АРК и сочетание положительного титра IgG антител к ТПО и низкого уровня tIgE снижали шансы «полного ответа» на терапию в 2 раза, кроме того, IgG антитела к ТПО и низкий уровень tIgE обладали негативным потенциалом и по отдельности. Значимыми негативными предикторами оставались назначение сГКС и ангиоотеки. Отсутствию «полного ответа» через 20 недель способствовал старший возраст пациентов. Через 24 недели терапии снижение значимости предикторов отмечалось следующим образом: наличие ХиндК, сочетание положительного титра IgG анти- ТПО и низкого уровня tIgE снижали шансы «полного ответа» на терапию на 20% по отдельности, остальные факторы практически не влияли на ответ.

Схема на рисунке 10 отражает стабильность и динамику характера ответа на терапию омализумабом по шкале UAS7.

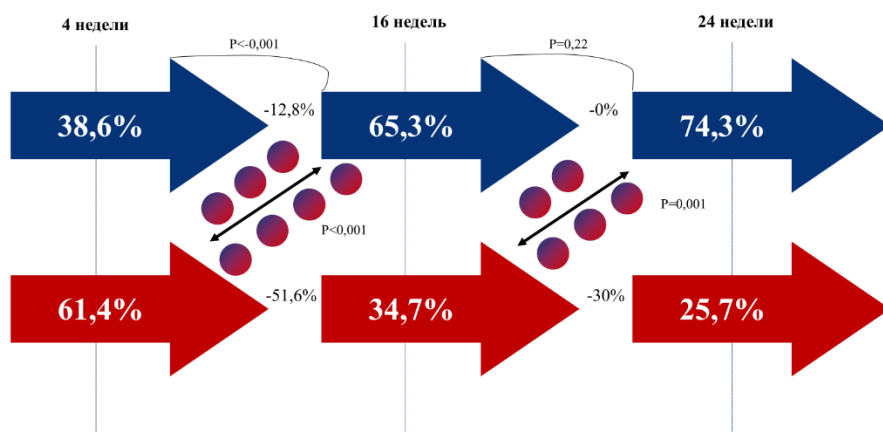


Рисунок 10 — Стабильность ответа на терапию омализумабом по шкале UAS7 в динамике к 24 неделе после начала ГИБТ

Доля пациентов с потерей ответа на терапию (после достижения контроля) сокращалась и снижалась до 0 между 16 и 24 недель, а доля пациентов с «не ответом», у кого удалось достичь контроля, сократилась на 58% к 24 недели терапии. Из 146 пациентов общей когорты, получавших Анти-IgE терапию лишь 25,7% пациентов от общего количества ($n=146$ пациентов) не достигала ответа ($UAS7 \geq 7$ баллов) через 24 недели после инициации ГИБТ, но при достижении ответа на терапию через 16 недель после начала лечения эти же пациенты и через 24 недели имели стойкий ответ на терапию (по шкале UAS7).

С целью определения **предикторов появления рецидивов** у пациентов с ХСК после завершения курса омализумабом отдельно была проанализирована когорта пациентов с тяжелой ХСК с возникновением рецидива симптомов в течение первого года после окончания терапии. Были определены значимые количественные и категориальные признаки в общей когорте «омализумаба» и отдельно соответственно БП в группе «Генолара» и группе «Ксолара». В общей группе отличительной особенностью таких пациентов стал исходно достоверно более низкий уровень UAS7, то есть пациенты с рецидивами после окончания терапии **исходно имели более низкую активность заболевания**. Также рецидивы симптомов не возникали у пациентов с сопутствующей дермографической формой ХиндК. В группе пациентов с тяжелой ХСК на терапии Геноларом в течение первого года после окончания терапии рецидивы симптомов наблюдались у пациентов с более **высоким** (в 3 раза выше нормы) **инициальным уровнем tIgE и отсутствием антител к тиреопероксидазе**.

В данной работе перед инициацией лечения омализумабом (Генолар) было выявлено 14 пациентов с положительными **антителами к IgE** и 14 пациентов с положительными антителами **к рецепторам IgE FcεRI**, а у 4 пациентов определены оба типа антител. При сравнении инициальных характеристик групп пациентов с антителами к IgE+ и IgE FcεRI+ и группой

пациентов с отрицательным тестом на вышеупомянутые маркеры **не было найдено достоверных различий** по подавляющему большинству показателей на стадии инициации ГИБТ, группы отличались только по наличию или отсутствию IgE-связанных аутоантител.

Характер ответа на терапию омализумабом у пациентов с ХСК на фоне **активного онкологического заболевания** был проанализирован у 9 пациентов с тяжелой ХСК. На рисунке 11 представлены сопутствующие онкологические диагнозы и график динамики баллов активности симптомов ХСК по UAS7 в точках мониторинга ответа на ГИБТ. Среди 9 пациентов лишь один не ответил на терапию омализумабом через 6 месяцев после инициации. Это был мужчина 60 лет с раком яичка, страдающий гипертонической болезнью, псориазом. У этого пациента отмечен низкий уровень ЭозК и IgE и аутоиммунная коморбидность (псориаз). Индекс UAS7 был равен 20 баллам на старте терапии, через 24 недели терапии возрос до 34 баллов. Общий балл DLQI на старте терапии соответствовал значению 4, а через 24 недели терапии поднялся до 8. Остальные пациенты как по UAS7, так и по DLQI достигли полного ответа через 6 месяцев терапии.

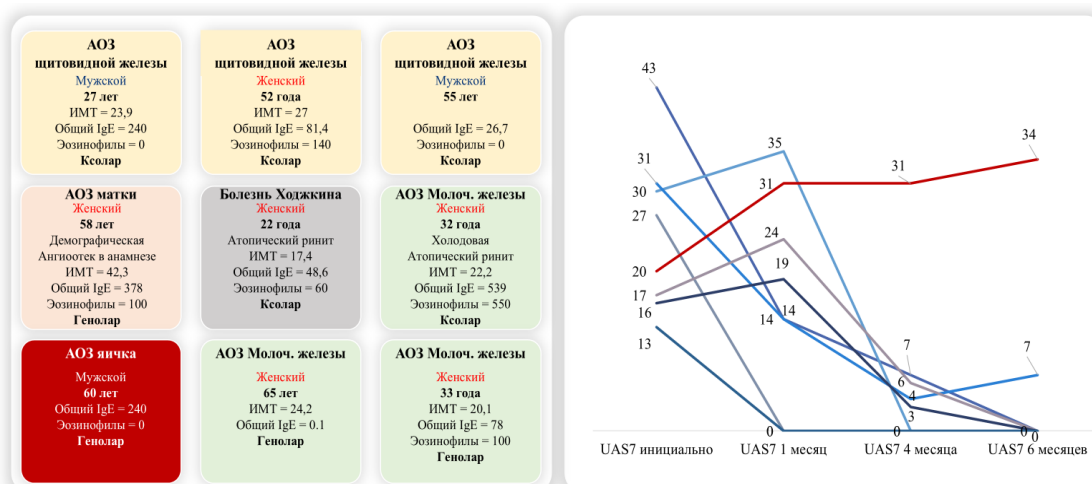


Рисунок 11 — Характеристики пациентов с тяжелой ХСК на фоне активного онкологического заболевания и динамика тяжести симптомов по UAS7 после старта терапии омализумабом

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведённого многоэтапного анализа можно заключить следующее: чрезвычайно высокий уровень гетерогенности процессов, вовлеченных в развитие сложных клинических фенотипов тяжелых форм аллергических заболеваний с высоким индексом коморбидности и мультиморбидности, отсутствие унифицированного подхода для определения цели терапии и сроков ее реализации способствовали выбору концепции данного исследования. На основании выявления иерархической последовательности доминирующих фенотипических кластеров когорт пациентов и создания системы предиктивных моделей достижения сформулированных целей терапии, а также расширение возможностей назначения ГИБТ в особых клинических ситуациях, позволит обеспечить персонализированную адаптацию диагностических и лечебных алгоритмов в эру внедрения инновационного класса лекарственных генно-инженерных биопрепаратов в аллергологии и иммунологии.

ВЫВОДЫ

1. На основании кластеризации данных мультипараметрической регистровой системы определены ключевые фенотипы тяжелых аллергических болезней и описаны их основные характеристики: при неконтролируемой тБА сформированы три доминирующих фенотипических кластера, при тяжелой ХСК – четыре, тяжелом АтД - три варианта фенотипа.

2. Наиболее значимое снижение КЖ, связанного со здоровьем, было продемонстрировано в *фенотипическом кластере тяжелой БА*, характерном для лиц мужского пола (59,6%) с наименьшим ИМТ 24,84 [21,22 - 27,47], с ранним дебютом болезни (11 [4 – 35] лет); формированием траектории атопического марша (32,5%) и мультиморбидности – сочетания с тАтД (43,9%) и пищевой аллергией (38,6% случаев); в 63,2% случаев – с множественной аллергией (к 3 и более групп аллергенов), у 32,5% пациентов – с сенсibilизацией к непатогенным грибкам, при повышенном уровне tIgE (466,00 [145–2000] МЕ/мл) и нормальных функциональных показателях (ОФВ1 86[83-90]%, индекс Тиффно 80 ± 12 [78 – 82]%; SNOT 22 41 [22 – 53]); в *фенотипическом кластере тяжелой ХСК* у пациентов с редко встречающимися сопутствующими аутоиммунными заболеваниями (9,5%), при отсутствии базопении, tIgE 167 [91; 281] МЕ/мл, эозинофилах крови 210 [170; 410] кл/мкл ($p < 0,05$); в *фенотипическом кластере тяжелого АтД* - у лиц женского пола (71,9% случаев), редко сочетающемся с БА (9,4%), с низкой встречаемостью сенсibilизации к неинфекционным аэроаллергенам и высокими значениями SCORAD (83,66 [7;92], $p < 0,05$);

3. Анализ мультипараметрических данных когорты пациентов с тБА, ХСК и АтД позволил сформировать пошаговый алгоритм ведения пациента на ГИБП, в том числе в

зависимости от ответа на различных сроках ее проведения, при наличии тождественных показаний, в зависимости от выявленного комплекса инициальных характеристик, снизить риск нерационального назначения биологического лечения.

4. Для изучаемых нозологий определены независимые предикторы ответа на БП, и на основании регрессивной шкалы отношения шансов достижения цели терапии разработана «система прогностических моделей значимых переменных разнонаправленных предикторов ответа» для принятия тактических решений на этапах лечения.

5. Подтвержден благополучный профиль безопасности использования омализумаба при ХСК в группе пациентов (n=9) с сопутствующими активными онкологическими заболеваниями. Разработана стратегия ведения при возникновении ожидаемых нежелательных явлений при применении ГИБП: добавление анти-IgE терапии пациентам с АтД, развившим тяжелый конъюнктивит и/или поражение кожи лица купирует побочные явления, позволяя продолжить лечение анти-IL-4/13R α для достижения контроля над симптомами болезни.

6. Сравнительный анализ эффективности и безопасности показал идентичность параметров при применении ответственного биоаналога и оригинального препарата анти-IgE у пациентов с тяжелой плохо контролируемой ХСК.

7. Разработана цифровая платформа, позволяющая формировать мультифакториальную базу данных клинических случаев пациентов с тяжелыми аллергическими болезнями, осуществлять детальное динамическое наблюдение пациентов на фоне медицинского вмешательства по всем исследуемым показаниям и при наличии их сочетаний. Конечным функциональным цифровым результатом является персонализированная последовательность врачебных решений для планирования и проведения ГИБТ у пациентов с тяжелыми неконтролируемыми аллергическими болезнями в реальной клинической практике.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Фенотип-обоснованный выбор таргетного препарата при тБА требует комплексной оценки фенотипа пациента и выявления следующих значимых параметров:

- для пациента с аллергической формой тБА, с низким уровнем сенсибилизации к бытовым и эпидермальным аллергенам, без анамнеза «атопического марша» и при отсутствии атопической мультиморбидности, с возможным наличием астматической триады Самтера и низкими значениями tIgE сыворотки крови (≤ 40 МЕ /мл) препаратом выбора может быть дупилумаб;

- для пациента с аллергической формой тБА, с сенсибилизацией к бытовым, эпидермальным и пылевым аллергенам, с возможной непереносимостью нестероидных

противовоспалительных лекарственных средств в анамнезе, высоко вероятно будет эффективен бенрализумаб;

- для пациента с аллергической тБА, сочетающейся с аллергическим ринитом и/или аллергическим риноконъюнктивитом и тяжелым полипозным риносинуситом, с сенсibilизацией к пищевым и грибковым аллергенам, с возможной непереносимостью НПВС следует выбрать омализумаб или меполизумаб/реслизумаб.

2. Определить прогноз ответа на терапию дупибумабом у пациентов с тяжелым АтД позволяет инициальная оценка сочетания ряда параметров:

- возраст (второй период возрастной зрелости - 35-60 лет), наличие сопутствующей БА, в том числе тяжелого течения, сенсibilизации широкого спектра (к 5-ти видам аллергенов), включая пыльцевые, пищевые аллергены – составляют положительный прогноз (положительные предикторы ответа на терапию).

- возраст (первый период возрастной зрелости - 21-34 года), отсутствие сопутствующей БА, большая площадь поражения поверхности тела (более 76% BSA) – составляют отрицательный прогноз (отрицательные предикторы ответа на дупилумаб).

3. Эффективность терапии дупилумабом при тяжелом АтД следует оценивать не ранее, чем через 6 месяцев лечения.

4. Спрогнозировать ответ на терапию омализумабом позволяет анализ фенотипа пациента с тяжелой ХСК, соответствующего следующим характеристикам:

- возраст (второй период зрелого возраста - 35-60 лет), продолжительность клинических признаков ХСК более 54 месяцев, низкий уровень ЭозК (0 до 100 кл/мкл) и tIgE (от 11 до 115 МЕ) – составляют неблагоприятный прогноз в отношении ответа на омализумаб.

- достижение ответа (UAS7 менее 7) вероятно:

- на сроке терапии 4–8 недель - при наличии ангиоотечков ;
- на сроке терапии 12–16 недель - при наличии ангиоотечков, инициально высоком уровне базофилов и уровне tIgE в крови;

- на 24 неделе - при инициально высоких уровнях базофилов, tIgE, эозинофилов;

- следует исключить преждевременный пересмотр терапии у пациентов с UAS7 более 7 (с отрицательными предикторами ответа):

- через 4-8 недель – при atopическом заболевании в анамнезе, с сопутствующими БА и АРК, инициально с IgG АТ к ТПО, низким уровнем общего tIgE и ЭозК, сопутствующими ХинК и АИЗ, потребностью в сГКС в анамнезе;

- через 12–16 недель - у пациентов во втором периода зрелого возраста на момент дебюта заболевания, с большой длительностью заболевания, с высоким ИМТ, atopическим анамнезом, сопутствующей БА и ХиндК, с аутоиммунной коморбидностью;

- через 24 недели - у пациентов с высоким начальным уровнем UAS7 и большой продолжительностью симптомов ХСК.
- недостижение полного ответа на омализумаб вероятно у пациентов с ХСК:
- через 12 недель терапии - у лиц мужского пола с сопутствующей ХиндК, при аутоиммунной коморбидности, с потребностью в сГКС для купирования обострений ХСК и ангиоотечков в анамнезе;
- через 20 недель терапии - у пациентов второго периода зрелого возраста (35–60 лет), с сопутствующим АРК, сочетанием положительного титра АТ к ТПО и низким уровнем tIgE, с потребностью в сГКС для купирования обострений ХСК и ангиоотечков в анамнезе;
- через 24 недели терапии - у пациентов с сопутствующей ХиндК, с сочетанием положительного титра АТ к ТПО и низкого уровня tIgE.
- Прединдикторами появления рецидивов у пациентов с ХСК после завершения ГИБТ являются:
- сохраняющаяся низкая активность заболевания по UAS7 после окончания терапии омализумабом; исходно высокий уровень tIgE (в 3 раза выше нормы); исходно отсутствие IgG АТ к ТПО (даже при наличии иной аутоиммунной коморбидности).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вопросы фенотипирования бронхиальной астмы на фоне ожирения у детей / **Д. С. Фомина** // Фарматека. – 2015. – № 14 (307). – С. 55-62. [РИНЦ]
2. Опыт применения омализумаба при хронической спонтанной крапивнице / М.Ю. Воронова, **Д.С. Фомина**, Н.М. Ненашева // **Эффективная фармакотерапия**. - 2016. - № 6. - С. 18-23.
3. Опыт применения дупилумаба в комплексной терапии бронхиальной астмы и атопического дерматита у взрослых в реальной клинической практике: обзор литературы и клинические примеры / **Д. С. Фомина**, С. А. Сердотецкова, М.К. Гаджиева, Л.С. Луценко // Практическая пульмонология. – 2019. – № 3. – С. 84-93.
4. Возможность применения антилейкотриеновых препаратов в комплексном лечении вирусиндуцированных обострений бронхиальной астмы у взрослых / С.А. Сердотецкова, **Д.С. Фомина** // Практическая пульмонология. — 2019. — №1. — С. 78-82.
5. Клиническая эффективность реслизумаба у отдельных групп пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / **Д.С. Фомина**, Е.Н. Бобрикова, С.В. Федосенко // Практическая пульмонология. – 2019. – № 2. – С. 75-83.
6. Клинико-экономическое сравнение использования препаратов реслизумаб, меполизумаб и бенрализумаб в терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы / С.К. Зырянов, С.Н. Авдеев, **Д.С. Фомина** // **Терапевтический архив**. – 2020. – Т. 92. — №12. —

C. 172-179. [Scopus]

7. The usage, quality and relevance of information and communications technologies in patients with chronic urticaria: A UCARE study / M. Maurer, K. Weller, **D. Fomina** // **World Allergy Organization Journal**. – 2020. – Vol. 13. — №11. – P. 100475. [Scopus]

8. Chronic urticaria patients are interested in apps to monitor their disease activity and control: A UCARE CURICT analysis / I. Cherrez-Ojeda, E. Vanegas, **D. Fomina** // **Clinical and Translational Allergy**. – 2021. – Vol. 11. — №10. – P. e12089. [Scopus]

9. Effects of pregnancy on chronic urticaria: Results of the PREG-CU UCARE study / E. Kocatürk, M. Al-Ahmad, **D. Fomina** // **Allergy**. – 2021. – Vol. 76, No. 10. – P. 3133-3144. [Scopus]

10. How are patients with chronic urticaria interested in using information and communication technologies to guide their healthcare? A UCARE study / I. Cherrez-Ojeda, **D. Fomina**, M. Felix // **World Allergy Organization Journal**. – 2021. – Vol. 14, No. 6. – P. 100542. [Scopus]

11. The global impact of the COVID-19 pandemic on the management and course of chronic urticaria / E. Kocatürk, A. Salman, **D. Fomina** // **Allergy**. – 2021. – №76(3). — P. 816-830. [Scopus]

12. Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria Detection with IgG Anti-TPO and Total IgE / P. Kolkhir, E. Kovalkova, **D. Fomina** // **J Allergy Clin Immunol Pract**. — 2021. — №9(11). — P. 4138-4146. [Scopus]

13. Оптимизация подходов к ведению взрослых пациентов с тяжелым атопическим дерматитом: анализ результатов реальной клинической практики / **Д.С. Фомина**, С.А. Сердотецкова, А.А. Чернов // *Consilium Medicum*. — 2021. — №8. – С. 654–661.

14. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2022664431 Российская Федерация.** Система персонализированного динамического наблюдения пациентов, получающих ГИБТ по профилю аллергология-иммунология / Лысенко М.А., **Фомина Д.С.**, Белевский А.С.; заявитель и правообладатель ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» - № **2022662750**; заявл. **08.07.2022**; опубл. **29.07.2022**.

15. Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов / А.В. Емельянов, З.Р. Айсанов, **Д.С. Фомина** // **Терапевтический архив**. —2022. — №4. — С. 524–529. [Scopus]

16. Анализ предикторов ответа на анти-IgE-терапию пациентов с тяжелой атопической бронхиальной астмой в реальной клинической практике / **Д. С. Фомина**, О. А. Мухина, Лебедкина М. С. // *Терапевтический архив*. — 2022. — №3. – С. 413–419.

17. Грибковая сенсibilизация у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом как отдельный фенотип / **Д.С. Фомина**, М.С. Лебедкина, А.А. Чернов // *Consilium Medicum*. — 2022. — Т. 24. — №8. — С. 552–557.

18. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: Results from the COLD-CE study / M. Bizjak, M. Košnik, **D. Fomina** // **Allergy**. – 2022. — №77 (7). — P. 2185-2199 [**Scopus**]
19. Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: промежуточный анализ результатов проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России / **Д.С. Фомина**, Г.Л. Игнатова, Т.Г. Кабанова // **Пульмонология**. — 2023. — Т. 33(3). — С. 374–385. [**Scopus**]
20. Treatment patterns and outcomes in patients with chronic urticaria during pregnancy: Results of PREG-CU, a UCARE study / E. Kocatürk, **D. Fomina**, K. Krause // **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. – 2023. – Vol. 37, No. 2. – P. 356-364 [**Scopus**]
21. Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: результаты проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России / **Д. С. Фомина**, Г. Л. Игнатова, Т. Г. Кабанова // **Пульмонология**. – 2024. – Т. 34, № 3. – С. 441-453. [**Scopus**]
22. Disease burden, clinical management and unmet treatment need of patients with moderate to severe atopic dermatitis; consensus statements, insights and practices from CERTADE (Central/Eastern EU, Russia, Turkiye AD Experts) Delphi panel / M. Trzeciak, **D. Fomina**, L. Rudnicka // **Frontiers in Medicine**. – 2024. – Vol. 11. — P. 1402493. [**Scopus**]
23. Non-skin related symptoms are common in chronic spontaneous urticaria and linked to active and uncontrolled disease: results from the chronic urticaria registry/ P. Pyatilova, Y. Hackler, **D. Fomina** // **The journal of allergy and clinical immunology. In practice** — 2024. — Vol. 12. — № 7 — P. 1890-1899. [**Scopus**]
24. The Chronic Angioedema Registry (CARE): Rationale, Methods and Implementation / T. Buttgerit, **D. Fomina**, A. Gutsche // **Clinical & Experimental Allergy**. – 2024. – Vol. 54(9). — P. 712-716. [**Scopus**]
25. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus / A. Reshef, **D. Fomina**, S. D. Betschel // **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. – 2024. – №154(2). — P. 398-411. [**Scopus**]
26. Enhancing Angioedema Patient Care: Unveiling Underutilization and Barriers in the Implementation of Patient-Reported Outcome Measurements / I. Ch. Ojeda, **D. Fomina**, J. Bousquet [et al.] // **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. – 2024. – Vol. 153. — №2. – P. AB85 [**Scopus**]
27. Patient-Reported Outcome Measures in Atopic Dermatitis and Chronic Urticaria Are Underused in Clinical Practice / I. Cherrez-Ojeda, **D. Fomina**, A. Giménez-Arnau // **J Allergy Clin Immunol Pract**. — 2024. — Vol. 12(6). — P. 1575-1583 [**Scopus**]
28. Treatment of atopic dermatitis with upadacitinib: adcare single center experience / **D.S. Fomina**, O.A. Mukhina, V.I. Mikhailova [et al] // **Frontiers in medicine**. — 2024. — Vol. 11. —

P. 1385720 [Scopus]

29. Efficacy and safety of ligelizumab in adults and adolescents with chronic spontaneous urticaria: results of two phase 3 randomised controlled trials / M. Maurer, **D. Fomina**, A. M. Gimenez-Arnau // **The Lancet**. – 2024. – Vol. 403. — №10422. – P. 147-159. [Scopus]

30. Использование средств искусственного интеллекта для молекулярного анализа профилей сенсibilизации у больных атопическим дерматитом и бронхиальной астмой / **Д. С. Фомина**, М.С. Лебедкина, Е.А. Никитина // **Российский биотерапевтический журнал**. — 2024. — №23(3). — С. 26-39.

31. Оценка спектра сенсibilизации у пациентов с тяжёлым течением аллергических заболеваний методом ImmunoCAP ISAC / **Д.С. Фомина**, М.С. Лебедкина, Е.А. Никитина // **Российский аллергологический журнал**. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 55-73. [Scopus]

32. Comorbid inducible urticaria is linked to non-autoimmune chronic spontaneous urticaria: CURE Insights / E. Kovalkova, **D. Fomina**, E. Borzova // **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**. – 2024. – Vol. 12. — №2. – P. 482-490. [Scopus]

33. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с уртикарными высыпаниями / О.Ю. Олисова, К.С. Теплякова, **Д.С. Фомина** // **Российский журнал кожных и венерологических болезней**. 2024. – Т. 27. № 1. – С. 13–26. [Scopus]

34. Патент 2828774 Российская Федерация, A61B 5/01. Устройство для диагностики температурной крапивницы / Данилычев М.В., Мансуров Г.К., **Фомина Д.С.** - № 2024121052; заявл. 24.07.2024; опубл. 18.10.2024, Бюл. № 29. – 18 с.

35. Свидетельство о государственной регистрации базы данных 2024625164 Российская Федерация. Датасет для исследования молекулярных профилей IgE-реактивности и связи сенсibilизации к отдельным аллергенам с клиническими симптомами у пациентов с аллергией на кошку / Караулов А.В., **Фомина Д.С.**, Рябова К.А.; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) - №2024624978; заявл. 06.11.2024; опубл. 14.11.2024.

36. Фомина Д.С. Хроническая индуцируемая крапивница: монография / **Фомина Д.С.**, Лебедкина М.С., Андренова Г.В. // ИД «АБВ-пресс», -2024. – 262 с. 200 экз.

37. **Фомина Д.С.** Респираторная Медицина: руководство в 5 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – 3-е изд., доп. и перераб. – Москва: ПульмоМедиа, 2024. – Т.4. – 547 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АгК – агрегативная кластеризация

АРК (АР) – аллергический риноконъюнктивит (аллергический ринит)

АтД – атопический дерматит

АТ к ТПО – IgG антитела к тиреопероксидазе

БА (тБА)– бронхиальная астма (тяжелая бронхиальная астма)

БП – биологический препарат

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

БП – биологический препарат

ГКС (иГКС, сГКС) – глюкокортикоиды (ингаляционные, системные глюкокортикоиды)

ИМТ – индекс массы тела

КЖ – качество жизни

ML – машинное обучение

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ – нежелательное явление

РКИ – рандомизированные клинические исследования

ФК – фенотипический кластер

ХиндК – хроническая индуцированная крапивница

ХПРС – хронический полипозный риносинусит

ХСК (ХК) – хроническая спонтанная крапивница (хроническая крапивница)

tIgE – общий иммуноглобулин Е