

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Фомина Дарья Сергеевна

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

3.2.7. Иммунология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**  
доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН  
Караулов Александр Викторович

Москва — 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                                    | 7  |
| ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ<br>АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....             | 19 |
| 1.1 Роль генно-инженерных биологических препаратов в терапии бронхиальной астмы .....                                            | 22 |
| 1.2 Роль генно-инженерных биологических препаратов в системной терапии<br>атопического дерматита .....                           | 43 |
| 1.3 Роль генно-инженерных биологических препаратов в системной терапии хронической<br>крапивницы .....                           | 60 |
| ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                 | 73 |
| 2.1 Участники исследования .....                                                                                                 | 75 |
| 2.2 Генно-инженерные биологические препараты и схемы их применения при изучаемых<br>нозологиях.....                              | 76 |
| 2.2.1 Бронхиальная астма .....                                                                                                   | 76 |
| 2.2.2 Атопический дерматит .....                                                                                                 | 78 |
| 2.2.3 Хроническая спонтанная крапивница .....                                                                                    | 78 |
| 2.3 Методы диагностики и фенотипирования заболеваний, технологии выполнения<br>лабораторных и инструментальных исследований..... | 79 |
| 2.3.1 Основные методы обследования пациентов .....                                                                               | 79 |
| 2.3.2 Описание методов исследования для клинических и исследовательских целей.....                                               | 80 |
| 2.3.2.1 Общеклинические лабораторные иммунологические методы .....                                                               | 80 |
| 2.3.2.2 Дополнительные лабораторные иммунологические параметры .....                                                             | 82 |
| 2.4 Функциональные методы диагностики.....                                                                                       | 84 |
| 2.4.1 Исследование функции внешнего дыхания .....                                                                                | 84 |
| 2.4.2 Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе(FeNOex) .....                                                         | 86 |
| 2.4.3 Провокационные тесты у пациентов с хронической крапивницей .....                                                           | 87 |
| 2.4.3.1 Холодовой провокационный тест .....                                                                                      | 87 |
| 2.4.3.2 Провокационный тест с давлением .....                                                                                    | 87 |
| 2.4.3.3 Тепловой провокационный тест .....                                                                                       | 87 |
| 2.4.3.4 Провокационного теста с ультрафиолетовым излучением и видимым светом.....                                                | 88 |
| 2.4.3.5 Провокационный тест для диагностики дермографической крапивницы.....                                                     | 88 |
| 2.4.3.6 Провокационный тест для диагностики аквагенной крапивницы .....                                                          | 88 |
| 2.4.3.7 Провокационный тест для диагностики холинергической крапивницы .....                                                     | 89 |
| 2.5 Болезнь-специфичные методы обследования.....                                                                                 | 89 |

|                                                                                                                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.5.1. Тестовые оценочные инструменты, применявшиеся при бронхиальной астме .....                                                                                              | 89  |
| 2.5.1.1 Опросник Asthma Control Test .....                                                                                                                                     | 89  |
| 2.5.1.2 Опросник по контролю симптомов астмы (ACQ-5) .....                                                                                                                     | 90  |
| 2.5.1.3 Опросник Asthma Quality of Life Questionnaire .....                                                                                                                    | 90  |
| 2.5.1.4 Критерии эффективности при комплексной оценке биологической терапии<br>при тяжелой бронхиальной астме .....                                                            | 90  |
| 2.5.2 Тестовые оценочные инструменты, применявшиеся при сопутствующих заболеваниях<br>верхних дыхательных путей (синусите, полипозном риносинусите) и аллергическом рините ... | 93  |
| 2.5.2.1 Опросник SNOT 22 .....                                                                                                                                                 | 93  |
| 2.5.2.2 Опросник оценки качества жизни при аллергическом рините<br>Rhinitis Quality of life questionnaire .....                                                                | 93  |
| 2.5.2.3 Критерии оценки скорости ответа терапии при аллергическом рините .....                                                                                                 | 94  |
| 2.5.3 Тестовые оценочные инструменты, применявшиеся при atopическом дерматите .....                                                                                            | 94  |
| 2.5.3.1 Балльная оценка atopического дерматита (Scoring of Atopic Dermatitis, SCORAD) .....                                                                                    | 94  |
| 2.5.3.2 Оценка экземы с ориентацией на пациента Patient-Oriented Eczema Measure .....                                                                                          | 95  |
| 2.5.3.3 Опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями<br>Dermatological Quality Life Index .....                                                     | 96  |
| 2.5.3.4 Критерии оценки ответа на генно-инженерную биологическую терапию<br>при atopическом дерматите .....                                                                    | 96  |
| 2.5.4 Тестовые оценочные инструменты, применявшиеся при хронической спонтанной<br>крапивнице .....                                                                             | 97  |
| 2.5.4.1 Тест оценки активности крапивницы за 7 дней, Urticaria Activity Score 7, UAS7 .....                                                                                    | 97  |
| 2.5.4.2 Тест контроля симптомов крапивницы, Urticaria Control Test .....                                                                                                       | 98  |
| 2.5.4.3 Опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями<br>Dermatological Quality Life Index .....                                                     | 98  |
| 2.5.4.4 Балльная шкала активности ангиоотеков AAS7 за 7 дней Angioedema Activity Score .....                                                                                   | 98  |
| 2.5.4.5 Критерии ответа на генно-инженерную биологическую терапию при хронической<br>спонтанной крапивнице .....                                                               | 99  |
| 2.6 Базовые составляющие комплексного анализа результатов исследования .....                                                                                                   | 99  |
| 2.6.1 Оценка безопасности и переносимости генно-инженерных биологических препаратов ....                                                                                       | 99  |
| 2.6.2. Цифровая платформа, предназначенная для мультипараметрической регистрации<br>данных .....                                                                               | 100 |
| 2.7 Статистическая обработка результатов .....                                                                                                                                 | 101 |
| 2.7.1 Методы анализа данных .....                                                                                                                                              | 101 |

|                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.7.2 Технологии фенотипирования пациентов: машинное обучение и агрегативная кластеризация .....                                                                                                                                        | 102 |
| 2.7.3 Технология разработки прогностической модели эффективности терапии.....                                                                                                                                                           | 103 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....                                                                                                                                                                                                  | 105 |
| 3.1 Характеристика когорт пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой, анализ результатов генно-инженерной биологической терапии.....                                                                                      | 105 |
| 3.1.1 Фенотипические характеристики общей когорты пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой, получавших биологические препараты .....                                                                                    | 106 |
| 3.1.1.1 Агрегативная кластеризация иерархической структуры первичной когорты пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой. ....                                                                                             | 109 |
| 3.1.1.2 Оценка ответа на генно-инженерную биологическую терапию с различным механизмом действия у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в зависимости от принадлежности к фенотипическому кластеру.....                               | 117 |
| 3.1.2 Оценка ответа на отдельно взятые биологические препараты у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа тяжелой бронхиальной астмы.....                                                                              | 122 |
| 3.1.2.1 Характеристики когорты пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших омализумаб, с последующей оценкой эффективности терапии .....                                                                                        | 122 |
| 3.1.2.2 Характеристики когорты пациентов с неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмой, получавших дупилумаб, с последующей агрегативной кластеризацией и оценкой ответа на биологическую терапию .....                                | 142 |
| 3.1.2.3 Характеристики когорты пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших меполизумаб, с последующим проведением агрегативной кластеризацией и оценкой ответа на биологическую терапию. ....                                   | 159 |
| 3.1.2.4 Характеристики когорты пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших бенрализумаб, с последующей агрегативной кластеризацией и оценкой ответа на биологическую терапию .....                                              | 175 |
| 3.2 Многофакторный когортный анализ пациентов с тяжелой формой атопического дерматита, являющихся кандидатами для назначения системной терапии .....                                                                                    | 184 |
| 3.2.1 Характеристики первичной когорты пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, являющихся кандидатами для назначения системной терапии .....                                                                                        | 184 |
| 3.2.2 Субанализ характеристик когорты тяжелого атопического дерматита, получавших генно-инженерную терапию дупилумабом не менее двенадцати месяцев, с последующей кластеризацией и оценкой результатов лечения на различных этапах..... | 189 |
| 3.2.2.1 Сравнительные характеристики когорт тяжелого атопического дерматита на терапии дупилумабом с сопутствующей бронхиальной астмой и без нее .....                                                                                  | 191 |



|                                                                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.3 Анализ динамики показателей и их информативности по оценке ответа на терапию дупилумабом .....                                                                                                     | 195 |
| 3.2.3.1 Динамика показателей тяжести и контроля тяжелого атопического дерматита в зависимости от срока терапии дупилумабом .....                                                                         | 195 |
| 3.2.3.2 Взаимосвязь характеристик когорты на наличие или отсутствии ответа в определенные сроки терапии дупилумабом .....                                                                                | 198 |
| 3.2.3.3 Агломеративная кластеризация когорты тяжелого атопического дерматита, получавших дупилумаб .....                                                                                                 | 207 |
| 3.2.3.4 Динамика уровней биомаркеров IL-31 и CCL17 в сыворотке крови пациентов с тяжелым атопическим дерматитом на фоне терапии дупилумабом .....                                                        | 210 |
| 3.2.4 Применение сочетания Анти-IgE и Анти IL-4R $\alpha$ биологической терапии у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, имеющих нежелательные явления на терапию дупилумабом .....                 | 214 |
| 3.2.4.1 Клинические примеры применения сочетания Анти-IgE и Анти-IL-4R $\alpha$ биологической терапии у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом .....                                                 | 216 |
| 3.3 Характеристика когорт пациентов с тяжелой хронической крапивницей и анализ результатов генно-инженерной биологической терапии .....                                                                  | 226 |
| 3.3.1 Фенотипические характеристики пациентов общей когорты .....                                                                                                                                        | 226 |
| 3.3.2 Обоснование корректности объединения групп пациентов, получавших Ксолар и Генолар в когорту «Омализумаба», с целью проведения дальнейшего анализа .....                                            | 237 |
| 3.3.3 Анализ предикторов эффективности омализумаба .....                                                                                                                                                 | 243 |
| 3.3.3.1 Агломеративная кластеризация когорты пациентов, получавших омализумаб .....                                                                                                                      | 243 |
| 3.3.3.2 Эффективность терапии Омализумабом в зависимости от продолжительности терапии и фенотипических признаков пациентов с тяжелой хронической спонтанной крапивницей по данным анкет UCT и DLQI ..... | 248 |
| 3.3.3.3 Анализ отношения шансов достижения ответа на Омализумабом при хронической спонтанной крапивнице на различных сроках терапии хронической спонтанной крапивницы .....                              | 253 |
| 3.3.3.4 Негативные предикторы достижения «полного ответа» на терапию омализумабом по опроснику оценки активности тяжелой хронической спонтанной крапивницы .....                                         | 257 |
| 3.3.4 Влияние отдельных состояний и факторов пациентов с тяжелой хронической спонтанной крапивницей на стабильность ответа терапии омализумабом .....                                                    | 260 |
| 3.3.4.1 Предикторы появления рецидивов у пациентов с хронической спонтанной крапивницей после завершения курса омализумабом .....                                                                        | 260 |

|                                                                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.3.4.2 Сравнение групп пациентов с положительными и отрицательными тестами на анти- IgE и анти-FcεRI антитела .....                                | 261 |
| 3.3.4.3 Характер ответа на терапию омализумабом у пациентов с хронической спонтанной крапивницей на фоне активного онкологического заболевания..... | 263 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                                                                                                                                    | 266 |
| ВЫВОДЫ .....                                                                                                                                        | 273 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....                                                                                                                     | 275 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....                                                                                                         | 277 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....                                                                                                       | 278 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                                                                              | 280 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ .....                                                                                                                                    | 337 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А. ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ИЗУЧАЕМЫХ НОЗОЛОГИЯХ .....                                         | 337 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б. СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА .....                                                 | 339 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ В. СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КРАПИВНИЦЫ .....                                                             | 341 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ БИОПРЕПАРАТЫ.....                                                  | 342 |

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [174, 331]; каждый третий пациент с хронической крапивницей (ХК) имеет признаки тяжелого течения заболевания [630, 633]; «трудным» для достижения контроля атопическим дерматитом (АтД) страдают до 40% всех взрослых пациентов [394, 291].

На сегодняшний день, согласно специфике механизмов, лежащих в основе этих болезней, в фокусе особого внимания находятся пациенты с мультиморбидными фенотипом, у которых подбор терапии требует адаптивного, индивидуализированного подхода. Комплекс проблем, связанных с применением генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) в клинической практике, особенно в области аллергологии и иммунологии, обусловил возникновение двух направлений: прецизионная медицина и персонализированная медицина. Реализация принципов персонализированной медицины основывается на комплексной оценке индивидуальных факторов — эндофенотипировании заболевания. Исследования фенотипов и эндотипов указывают на высокую степень гетерогенности «истинно» сложных клинических случаев и подчёркивают необходимость более широкого использования инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для таргетной прецизионной терапии на основе чёткой стратификации и индивидуальных планов лечения для каждого конкретного больного [415].

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 оптимального срока лечения. Клиническая гетерогенность в сценарии развития определенных аллергических нозологий, системность мультиморбидных проявлений единого доминирующего паттерна воспалительного каскада, объясняют прогнозируемую вариабельность течения тяжелых форм аллергических болезней. Внедрение таргетных биологических молекул с показаниями к назначению при нескольких заболеваниях требует не только учитывать подобные сочетания при динамической оценке ответа на терапию, но и

актуализирует необходимость стратификации пациентов при выборе терапевтической молекулы, основанной на ключевых, определяющих фенотип, механизмах патогенеза - IgE-, IL-4/13 или эозинофил-ассоциированных [682].

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 [48] а также экспосомальные - табачный дым [42], продукты открытого горения и иные поллютанты, которые в интеграции с аномальной метаболической средой организма могут способствовать развитию устойчивых нарушений естественных защитных функций, дислокации микробиоты, изменениям иммунного ответа и цитокиновому дисбалансу [591, 569].

Устойчивые, или немодифицируемые факторы, такие как пол, возраст, наследственность, время дебюта болезни, внешние воздействия и экспозиция аллергенов, также играют важную роль в реализации фенотипа болезни пациента. Разработка персонализированных алгоритмов, включающих индивидуальные характеристики пациента, параметры актуального статуса и ретроспективный комплекс показателей, позволит достичь наиболее амбициозные цели терапии - полную ремиссию в оптимальные сроки [577].

Рандомизированные клинические испытания обычно исключают участие пациентов с неконтролируемыми сопутствующими заболеваниями и факторами, которые могут повлиять на достижение конечных точек. Внедрение нового класса препаратов в рутинную клиническую практику при БА, ХСК и АтД, являясь приоритетной задачей, 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, получающих инновационные схемы лечения с применением ГИБТ.

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, и, в то же время, позволит масштабировать полученные результаты и 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, однако требует решения целого ряда клинических и организационных вопросов.

### **Степень разработанности темы исследования**

Проект цифровой платформы, которая объединяет информацию обо всех пациентах, получающих терапию ГИБТ или соответствующих критериям для её начала, основан на неудовлетворённой потребности в стандартизации применения ГИБТ при болезнях с доминирующим аллергическим патогенетическим механизмом (БА, АтД, ХСК). Процесс диагностики и динамического мониторинга пациента требует выявления всего мультипараметрического комплекса характеристик, составляющих фенотип болезни у конкретного пациента и включает оценку клинических проявлений, особенностей течения, спектр сопутствующих состояний, а также ответ на предыдущие схемы лечения. При разработке протоколов рандомизированных клинических исследований и мононозологических регистров по изучению эффективности и безопасности применения иммунобиологических терапевтических молекул часто не учитывают актуальные вопросы применения ГИБТ, что затрудняет получение доказательств эффективности и безопасности ГИБП, а также фенотип-обоснованного подхода и широкого внедрения данного вида терапии [260, 259, 333, 462]. Рандомизированные когортные исследования эффективности моноклональных антител (МАт) преимущественно фокусируются на определении предикторов достижения контроля над болезнью, а не на установлении критериев ремиссии, необходимых для разработки персонализированных схем лечения [146]. Несмотря на наличие множества исследований, до настоящего времени единого мнения как о терминологии в отношении мультиморбидности и коморбидности, так и о возможных патогенетических различиях данных понятий и их влияния на уровень ответа на ГИБТ - не достигнуто. Не определены предикторы ответа на ГИБП при разных аллергических нозологиях и их сочетаниях, отсутствуют унифицированные цели терапии, не установлены оптимальные сроки фенотип-обоснованного лечения [146, 149].

Несмотря на наличие множества обзоров, остаётся неоднозначное мнение о мультиморбидности и коморбидности, а также об их влиянии на эффективность ГИБТ при различных комбинациях. Например, сейчас ставится под сомнение концепция атопического марша, поэтому проблема сочетания аллергических заболеваний у одного пациента может по-разному влиять на эффективность ГИБТ в разные периоды применения.

Существуют отдельные работы по применению кластерного анализа в аллергологии и иммунологии, которые сосредоточены на определении эндотипов заболеваний [379]. Однако, методы машинного обучения и кластеризации для фенотипирования когорт пациентов с тяжелыми аллергическими болезнями при проведении ГИБТ не применялись. Именно кластерный анализ, не основываясь на выводах, формируя ряд оптимальных решений, может помочь научно обосновать и разработать фенотип-ориентированный подход к ведению пациентов [66].

### **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 определены и описаны наиболее часто встречающиеся фенотипы тяжелых форм аллергических болезней, в том числе мультиморбидные и коморбидные ассоциации. С применением методов искусственного интеллекта выявлены доминирующие кластеры пациентов, что позволило реализовать фенотип-обоснованный подход к выбору оптимальной таргетной молекулы в условиях сочетанных показаний. Специализированная клиническая направленность использованных цифровых технологий доказала причинно-следственные взаимосвязи лечебных мероприятий и их результатов, проспективный дизайн работы представил возможность осуществлять детальное динамическое наблюдение пациентов на фоне медицинского вмешательства по всем

исследуемым показаниям и при наличии их сочетаний. Разработана и внедрена в практику оригинальная компьютерная программа (регистр или мультипараметрическая система наблюдения, далее - *цифровая платформа*), позволяющая агрегировать комплекс данных пациентов с аллергическими болезнями и мультиморбидными ассоциациями и осуществлять многофакторный анализ. Достигнут конечный функциональный цифровой результат - сформирована персонализированная последовательность врачебных решений для планирования и проведения ГИБТ у пациентов с тяжелыми неконтролируемыми аллергическими болезнями.

Таким образом, цифровая платформа, внедренная на базе специализированного центра компетенций, предоставляет возможность провести глубокий анализ комплекса клинических данных при инициации ГИБТ.

Согласно поставленной цели проведено исследование уровня КЖ, связанного со здоровьем, у пациентов с различными фенотипами тяжелых форм БА, ХСК, АтД, осуществлен сравнительный анализ с применением комбинированных критериев эффективности ГИБТ. Разработанные модели позволили определить прогноз достижения ремиссии, а также сохранения стабильности ответа на ГИБТ с различным механизмом действия и биоаналогов у пациентов с БА, ХСК, АтД на различных сроках ее проведения. Сформулированы принципы применения ГИБТ в особых группах пациентов, имеющих сопутствующие онкозаболевания, при развитии нежелательных явлений, разработаны подходы к ведению в случаях наличия показаний для назначения комбинированных схем МАТ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Впервые на выборке достаточного объема, сформированной из когорт пациентов с тяжёлыми формами БА, АтД, ХСК, определены клинические фенотипы, описан широкий спектр сопутствующих состояний и мультиморбидных сочетаний, оценены параметры КЖ, проведен сравнительный анализ эффективности, безопасности и переносимости ГИБТ у исследуемых больных.

В результате проведенного кластерного фенотипирования получена важная практическая информация по комбинированным – формирующим ответ – критериям эффективности ГИБТ в сложных для ведения клинических случаях, характеризующихся сочетанием модифицируемых и стабильных факторов, отягощенной мультиморбидностью, обозначены сроки оценки ответа по определенным конечным точкам с учетом их комбинаций. Выделение узко специфичных фенотипов и их сочетаний имеет 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.



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 показаниям, включая их сочетания. Представленные результаты, вместе с полученными характеристиками демографических, клинических, функциональных и лабораторных прогностических критериев ответа на ГИБТ, явились основой для формирования единой системы предикторов, решения актуальных вопросов при проведении ГИБТ у пациентов с тяжелыми аллергическими формами патологии и мультиморбидными ассоциациями, реализации персонализированного подхода.

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

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на базе Городского Бюджетного Учреждения Здравоохранения «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ» в специализированных структурных подразделениях «Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии». Проведено открытое одноцентровое наблюдательное клиническое исследование без рандомизации с включением когорт пациентов с плохо контролируемой тБА и/или тяжелым АтД, тяжелой ХСК., соответствующих критериям инициации ГИБТ согласно действующим регуляторным документам, с использованием стандартных клиничко-лабораторных, инструментальных и функциональных методов исследования, дополненными анкетированием с использованием рекомендованных шкал и опросников при тБА и/или тяжелые АтД, ХСК. Сбор данных и разработка этапов исследования продолжалось 9 лет в условиях реальной клинической практики.

**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 использование пакета программ Microsoft Office 365 (пакет Excel). Количественные показатели оценивались с помощью критерия

Шапиро-Уилка. При нормальном распределении использовали средние арифметическое (M); стандартное отклонение (SD), доверительный интервал (ДИ95). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю применялся t-критерий Стьюдента; U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю использовались: критерий Геймса-Хауэлла, H-критерий Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности категориальных показателей применялись критерий Хи2-Пирсона и точный критерий Фишера. Корреляционную зависимость между количественными показателями, имеющих нормальное распределение, оценивали с помощью корреляции Пирсона, а имеющих 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). Оценку оптимального числа кластеров проводили с использованием метрик качества кластеризация: индекс Дэвиса-Болдина, индекс Калински-Харабаса, коэффициента силуэта. Для лучшей работы ML-алгоритмов проводили масштабирование количественных признаков, имеющих нормальное распределение, с использованием метода стандартного шкалирования (Standard Scaler). Признаки с отличным от нормального распределением масштабировали с помощью метода MinMax шкалирование (MinMaxScaler). Снижение размерности данных проходило при помощи метода стохастического вложения соседей с t-распределением (t-SNE). Основным гиперпараметром для t-SNE являлся perplexity (мера эффективного числа ближайших соседей), для поиска наилучшее значение которого использовали значение дивергенции Кульбаха-Лейблера.

Для разработки **прогностических моделей**, предназначенной для предсказания эффективности терапии, использовали метод 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. Различия считались статистически значимыми 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 пациента 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» (в соавт. с Данилычевым М.В., Мансуровым Г.К., Кершнером В.А. и др.), RU 2828774 С1, 18.10.2024 [40].

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Система персонализированного динамического наблюдения пациентов, получающих ГИБТ по профилю аллергология-иммунология» (в соавт. с Лысенко М.А., Белевский А.С. и др.), RU 2022664431, 29.07.2022 [10]. Зарегистрирована база данных «Датасет для исследования молекулярных профилей IgE-реактивности и связи сенсибилизации к отдельным аллергенам с клиническими симптомами у пациентов с аллергией на кошку» (в соавт. с Рябова К.А. и др.), RU 2024625164, 14.11.2024 [11].

### **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 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 когорт с использованием инновационной цифровой платформы. Степень достоверности полученных результатов обеспечена научным обоснованием цели и задач исследования, достаточной выборкой (763 пациента с хронической аллергической патологией), 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 рассмотренных критериев с достаточной полнотой охватывает все существенные характеристики исследуемых явлений и процессов.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (протокол от 20.01.2015).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры клинической иммунологии и аллергологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 14 ноября 2024 года, (протокол №9 14.11.2024 г.).

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 (GA<sup>2</sup>LEN 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; 20-м Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии, 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 ofScience, 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.

## **ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Библиографический анализ выполнен в соответствии с целями и задачами исследования. В обзоре представлены основные данные об использовании генно-инженерных биологических препаратов при хронических аллергических заболеваниях и бронхиальной астме, а также указаны неудовлетворённые потребности, которые требуют дальнейшего изучения.

Аллергические заболевания являются серьезной глобальной проблемой здравоохранения, от которой в настоящее время страдает от 25 до 40% населения в развитых странах и до 30% населения планеты. Наибольшее внимание уделяется тяжелым формам заболеваний, которые оказывают влияние на КЖ самих пациентов и их окружения, а также негативно воздействуют на систему здравоохранения в целом [5, 37, 323, 549].

За последние два десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза хронических аллергических заболеваний с воспалительным профилем 2-го типа. Основными заболеваниями с преобладанием патогенетических механизмов Т2- воспаления являются: БА и АР, атопический дерматит (АтД) и хроническая крапивница (ХК) [682].

Иммунный ответ второго типа определяет целостность эпителиального барьера и защиту от паразитов, гельминтов и вредных веществ окружающей среды [433, 219], клеточное звено которого в основном представлено ILCs группы 2 (ILC2s), Th2 и Tc2 клетками и сопровождается участием ключевых цитокинов, включая IL-4, IL-13, IL-5 [593, 656]. Аберрантные Т2-реакции объединяют аллергические заболевания с другими нозологиями, имеющими общие признаки воспалительного ответа, такими как хронический риносинусит с назальным полипозом (ХПРС), эозинофильный эзофагит [549, 457].

Последнее десятилетие разработаны и активно внедряются в практику современные стратегии подавления Т2 воспаления при тяжелых формах аллергических заболеваний, прежде всего применение БП, направленных на определенные цитокины или их рецепторы [683]. В настоящее время для лечения тяжелых аллергических нозологий одобрены и применяются 5 БП (омализумаб (анти-IgE), меполизумаб (анти-IL-5), реслизумаб (анти-IL-5), бенрализумаб (анти-IL-5. 5R $\alpha$ ), дупилумаб (анти-IL-4R $\alpha$ ), каждый из которых имеет строгие показания согласно нозологии и нацелены на специфические цитокины и/или их рецепторы, участвующие в воспалительном каскаде [25] Показания к применению некоторых представителей данного класса препаратов были расширены и применяются при АтД, АР, ХПРС и ХСК. Несмотря на высокую эффективность и безопасность применения БП по основным показаниям, остается открытым вопрос выбора оптимального ЛС и сроков оценки ответа на терапию у пациентов гетерогенной популяции с тяжелыми формами хронических аллергических заболеваний, что особенно

актуально, учитывая высокую стоимость проводимого лечения [32]. В приложении №1 размещены таблицы сравнительных характеристик одобренных в РФ биологических препаратов при БА, ХК и АтД.

Современная медицина требует реализации проактивного индивидуального подхода к каждому пациенту, включающего различные варианты клинического фенотипирования и эндотипирования, что предполагает применение надежных биомаркеров, а также создания предиктивных комплексных моделей на этапах диагностики и динамического наблюдения [715, 296, 544, 678, 108].

Прецизионная медицина в рамках профиля “аллергология и иммунология” требует точной диагностики [128], которая опирается на сочетание клинического анамнеза и соответствующих «золотых стандартов» клинических рекомендаций, но во многом зависит от вариативности интерпретации [221]. Объективность контроля лечения в условиях реальной клинической практики преимущественно достигается применением рекомендованных диагностических инструментов: опросников, шкал для пациентов и оценочных тестов для врачей, а также рутинных методов для постановки диагноза и определения тяжести и прогноза заболевания [563]. Биомаркеры представляют собой дополнительные измеримые индикаторы, связывающие основной патофизиологический механизм с фенотипом или эндотипом аллергического заболевания [665, 149, 238].

Современные неинвазивные биомаркеры не позволяют точно выбрать конкретный эндотип, который будет предсказуемо отвечать на таргетное лечение. Например, уровень эозинофилов крови (ЭозК) является положительным предиктором терапевтического ответа на все доступные в настоящее время варианты ГИБТ при тяжелой БА (тБА), в том числе анти-IL-5, IL-4/IL-13 [546], таким образом представляя характеристику для инициации любого препарата данного класса. Решением задачи корректной инициальной стратификации популяции пациентов-кандидатов на назначение ГИБТ может быть комплексная оценка параметров, относящихся к различным доменам. Еще одним примером может служить истинно аллергический фенотип БА, когда в качестве биомаркеров имеет значение индивидуальный спектр сенсibilизации с признаками мультиорганного системного клинического ответа, но данный критерий ограниченно анализируется в современных исследованиях [19, 40, 546].

Среди факторов, определяющих гетерогенность фенотипов аллергических болезней, включая демографические и клинические характеристики, важное место занимает не менее разнородная группа сопутствующих заболеваний. С целью перехода от концепции "один размер для всех" к стратификации индивидуальных подходов предпринимаются попытки разделить спектр коморбидностей и мультиморбидностей, включающий трудно модифицируемые состояния и нозологические формы с разными типами латентных воспалительных и



метаболических реакций, таких как ожирение , сахарный диабет, курение, психические и когнитивные расстройства [549].

В медицинской литературе термины «мультиморбидность» и «коморбидность» часто используются как синонимы, что приводит к трудностям в их разграничении. Оба термина означают наличие одного или нескольких хронических заболеваний у одного пациента: «коморбидность» относится к "комбинированному воздействию дополнительных заболеваний по отношению к характеристикам хронического заболевания", в то время как «мультиморбидность» указывает на то, что "ни одно из сопутствующих заболеваний не имеет приоритета " и может иметь общие звенья патогенеза с другими нозологиями [162, 624]. Вопрос терминологии остается открытым, экспертное коллегиальное мнение по этому вопросу могло бы помочь в изучении хронических заболеваний со сложным мультифакториальным патогенезом [21]. Традиционно, пациентов с системными проявлениями разных аллергических заболеваний объединяют в одну группу по условно основной профильной нозологии для эмпирического лечения и динамического наблюдения, что ограничивает комплексную оценку всего симптомокомплекса и усложняет оценку ответа на терапию в случае мультиморбидного спектра состояний [160].

Данный подход также не реализуем в протоколах РКИ и в регистровых платформах (наблюдательные исследования) по изучению эффективности и безопасности ЛС по одной доминирующей нозологии, когда ответ на терапию в большинстве случаев отслеживается по параметрам одного заболевания. Кроме того, жесткие рамки РКИ ограничивают возможность получения ответов, возникающих при применении БП в рутинной клинической практике у гетерогенной по спектру сопутствующих состояний популяции пациентов. Концепция по достижению гармонизации стратегий лечения, определение цели терапии, ее сроков персонально в каждом клиническом случае особенно актуальна в эру внедрения препаратов с прицельным воздействием, что подчеркивает необходимость многомерной оценки. Эта информация может быть получена с помощью анализа баз данных, содержащих большое количество разносторонних показателей и характеристик пациента [563]

В настоящее время растет интерес к разработке моделей машинного обучения (ML), особенно при интерпретации полученных результатов применяемого метода лечения и прогноза течения заболевания [388]. Первым шагом, безусловно, является формирование массива данных, что возможно с помощью регистровых платформ. В 2007 г. Young AS, Chaney E, Shoaib R, [et al.] представил систематический обзор эффективности интеграции клинической информации. Основная рекомендация заключалась в том, что следует внедрить интерактивные (специфичные для нозологии) пути, чтобы быстро предоставлять специалистам клинический статус пациента, историю лечения и систему поддержку принятия решения на всех этапах динамического наблюдения [381].

Активно внедряемые на современном этапе системы регистров и реестров (расширенные базы данных) пациентов предоставляют ключевые инструменты для разработки политики органов здравоохранения, руководств по диагностике и лечению, а также протоколов клинических исследований (КИ) рутинного опыта с целью обеспечения наилучшего ведения пациентов, которые остаются «за скобками» строгих критериев рандомизированных КИ (РКИ). Несмотря на то, что контролируемые РКИ являются «золотым стандартом» для оценки причинно-следственных связей, многие пациенты имеют ограничения для включения, поскольку речь идет о тщательно отобранных когортах со строгими протокол-специфичными критериями. Обсервационные КИ на основе реестров имеют другие преимущества, в частности, большое количество пациентов, относительно быстрое проведение КИ с фокусом на конкретные задачи [709].

Стратегические базы данных, сформированные под определенный клинический запрос, основанные на последних достижениях информатики, потенциально могут служить платформами для обучения искусственного интеллекта (ИИ) с последующим внедрением систем поддержки клинических решений на этапе диагностики и лечения. Потребность в цифровых базах данных со встроенными программами элементов ИИ, являясь ценными инструментами, способны оптимизировать и совершенствовать лечебные алгоритмы хронических заболеваний [24, 270, 590].

### **1.1 Роль генно-инженерных биологических препаратов в терапии бронхиальной астмы**

Бронхиальная астма является хроническим воспалительным заболеванием, от которого по состоянию на 2020 год страдали 339 миллионов человек, при этом от 5% до 10% этих пациентов имели тяжелую форму БА (тБА) [174, 648, 526].

Поскольку оценка тяжести БА часто основывается на данных, полученных из специализированных центров, где наблюдаются пациенты с наиболее тяжелыми формами и редко анализируется общая популяция пациентов, доля пациентов с неконтролируемой тБА до сих пор точно не установлена, что осложняется значительной гетерогенностью заболевания. Например, в Испании, она составляет 3,9% среди пациентов, наблюдающихся в стационарных специализированных отделениях [240]

Низкий контроль БА часто обусловлен тяжелыми биологическими особенностями БА, и характеризуется самым высоким риском смертности, что стало предметом интенсивного изучения фенотип-ориентированных подходов к терапии [609, 649, 336].

Исходя из современных представлений об основных патогенетических механизмах, воспалительный каскад при тБА разделяется на высокий Т2 (аллергическую и/или эозинофильную) и низкий Т2 паттерн. Эта классификация учитывает наличие или отсутствие

определенных маркеров воспаления, соответствующий анамнез и некоторые клинические особенности [647, 649, 336].

В рамках данной классификации в настоящее время выделяют три основных фенотипа тБА:

1) Тяжелая аллергическая БА (40-50% от тБА), имеет четкую атопическую основу, определяемую активацией Т-хелперов 2-го типа, выработкой интерлейкинов IL-4, IL-5 и IL-13 и сдвигом изотипа В-лимфоцитов в сторону выработки IgE [609]. Для этого фенотипа характерны ранний дебют, подтвержденный клинически-значимый спектр сенсибилизации к аэроаллергенам, сопутствующий АР, уровень tIgE > 100 МЕ/мл, эозинофилия, FeNOex в пределах 30-50 ppb и ранее описываемый повышенный уровень периостина в сыворотке крови [609, 608]. Иногда воспалительная картина может быть нейтрофильной, смешанной в дополнение к эозинофильной [609].

2) Эозинофильная астма с поздним дебютом (25% от тБА), повышенная продукция IL-5 [609]. Обычно она проявляется в возрасте 20 лет или несколько позже, и нередко ей предшествуют инфекции верхних или нижних дыхательных путей. Особенностью фенотипа является спектр сопутствующих заболеваний: хронического синусита, полипоза носа, а также респираторных симптомов, связанных с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Больные часто не имеют причинно-значимой сенсибилизации, низкий уровень общего tIgE, эозинофилию ( $\geq 300$  кл/мл в крови или > 3% в мокроте) [608, 297].

3) тБА с низким уровнем T2, встречается более чем у трети пациентов с тБА. Патофизиология этого фенотипа обусловлена низким уровнем цитокинов T2 (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17A/F, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ), а также наличием структурных аномалий гладкой мускулатуры дыхательных путей и неравномерной активацией нейронов в стенке бронхов [609]. Заболевание протекает без эозинофилии (ни в периферической крови, ни в мокроте), с пангранулоцитарным или нейтрофильным профилем, низким уровнем FeNOex и плохим ответом на сГКС [609, 608].

Безусловно, предложенная классификация не удовлетворяет современному представлению о клинической и патофизиологической гетерогенности тБА, что вызывает динамические изменения, особенно в рамках обсуждения сочетанных фенотипов или их нестабильности. Значительные вариации фенотипов тБА в течение одного года встречаются у 30% пациентов при учете физиологических параметров и более чем у 48% согласно мониторингу биомаркеров [165].

Спектр сопутствующих заболеваний, включая нозологии со схожим паттерном воспалительного каскада, имеет значение при планировании терапевтической стратегии и может предоставлять дополнительные характеристики при определении фенотипа. Например, раннее

начало заболевания (возраст <12 лет) может указывать на аллергическое доминирование. У пациента с аллергическим и эозинофильным фенотипом позднее начало заболевания свидетельствует о преобладании эозинофил-связанных механизмов. Для определения эозинофильной БА у пациента, не принимающего сГКС, может быть принято во внимание количество ЭозК (текущее или в анамнезе за 12 месяцев)  $\geq 300$  клеток/мкл в не менее 2-х определениях. Количество ЭозК  $\geq 150$  клеток/мкл может рассматриваться в качестве показателя воспаления Т2 у пациента, принимающего сГКС. Пороговое значение FeNOex -25 ppb может расцениваться как воспаление Т2 у пациента с тБА, получающего эффективное лечение. Такие ко-факторы, как ожирение, могут определять субфенотип, который следует учитывать у пациентов исходной комплексной оценки со смещением равновесия в сторону низкого Т2 - паттерна при БА [474, 711]. Эра биологической терапии при БА стартовала с момента одобрения первого анти-IgE препарата омализумаб в 2009 году. БП, нацеленные на IgE, IL-5, IL-5R, IL-4/IL-13R, в настоящее время доступны в РФ для лечения тБА с доминирующим Т2-паттерном воспаления: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб [34, 138, 559]. Эндотип высокого Т2 определяется цитокинами Т2 (IL-4, IL-5 и IL-13), эозинофилами, аларминами (IL-25, IL-33, тимическим стромальным лимфопротееином и IgE [412, 393].

Согласно обновленной версии документа GINA БП оказывают положительное клиническое воздействие на определенные подгруппы пациентов с БА, в том числе с более высокими уровнями ЭозК [34]. Клинические данные и расширение внедрения ГИБТ при тБА подчеркивает потребность в индивидуальных терапевтических подходах, основанных на специфических клинических характеристиках пациента, включая клинические фенотипы и эндотипы, на учете спектра сопутствующих заболеваний и состояний, а также акцентирует внимание на ограниченности инициальной стратификации пациентов только по степени тяжести заболевания [586]. Располагая множеством биологических вариантов, важно учитывать эффективность переключения БП при принятии решения о лучшем порядке терапии. Тридцать процентов пациентов с тБА имели перекрывающиеся права на четыре БП, а 75% пациентов с тБА имели право на два или более БП [645, 147]. Подчеркивается, что каждый третий пациент с БА, независимо от получаемой молекулы, требует пересмотра или переключения на альтернативный препарат. Ограничением данных выводов также является неоднородность конечных точек в проводимых КИ при отсутствии реализации единого подхода для определения целей терапии [149]. Данный вопрос становится особенно актуальным при внедрении многокомпонентной цели терапии (ремиссии заболевания), когда можно предположить, что процент удовлетворительного исхода при лечении будет ниже, чем при моноориентире (контроле заболевания) [197].

Уход от эмпирической схемы назначения важен при перекрестном феномене показаний и критериального соответствия назначения нескольких представителей класса препаратов, что

приводит к необходимости переключения на этапах динамического наблюдения и недопустимо при использовании ГИБТ, учитывая тяжесть течения заболевания и фармако-экономические аспекты [471].

Ряд метаанализов актуализирует необходимость дифференцированного и обоснованного подбора терапии, определения ее целей и сроков с акцентом на сопутствующий профиль мультиморбидных состояний, что требует проведения дальнейших КИ [102].

В настоящее время число информативных биомаркеров, влияющих на выбор БП для лечения тБА, ограничено. Большие надежды возлагались на **биомаркеры**, указывающие на наличие Т2 воспаления в рутинной практике, включают ЭозК, FeNOex, уровни tIgE и sIgE при клинически значимой сенсibilизации [401].

Считается, что уровень tIgE крови нельзя полностью отнести к биомаркерам воспаления Т2. Существует связь между уровнем tIgE и атопической БА, однако высокий уровень tIgE в крови может наблюдаться и у пациентов с неатопической БА [57, 401, 393, 137, 309, 654, 613].

Доза омализумаба рассчитывается с учетом уровня tIgE в крови, а **снижение обострений** не зависит от данного показателя. Исходный уровень tIgE был единственным предиктором эффективности в исследовании **INNOVATE**, однако объединенный анализ семи рандомизированных КИ показал, что ответ на омализумаб фактически не зависел от его уровня [516, 138]. Кроме того, подбор дозирования с учетом табличных значений уровня tIgE /(масса тела) значимо осложняют подбор терапии у взрослой когорты пациентов с атопическим фенотипом заболевания [30].

При лечении тБА омализумабом индексы соотношения sIgE к уровню tIgE, уровней сывороточной триптазы, эозинофильного катионного белка и растворимого CD23 не продемонстрировали способность прогнозирования ответа на лечение [654]. Уровень tIgE и наличие атопии не влияли на эффективность меполизумаба, бенрализумаба и дупилумаба, что было установлено в различных КИ и подтверждено ретроспективными метаанализами [446, 139, 245]. В исследовании **QUEST** дупилумаб был эффективен у пациентов с аллергической и неаллергической БА даже при высоком уровне tIgE в крови ( $>700$  МЕ/мл), и показал эффективность при аллергической БА с уровнем более  $1\ 500$  МЕ/мл в крови [420]. В КИ 3-ей фазы все пациенты имели атопию и сенсibilизацию к круглогодичным аэроаллергенам в случае применения Анти-IgE терапии [448], 50% пациентов, включенных в КИ меполизумаба «MENZA» [581], 60% , (бенрализумаб), в «SIROCCO» [274], 83% (дупилумаб) «LIBERTY ASTHMA QUEST» [420].

В качестве одного из маркеров-кандидатов при БА с высоким уровнем Т2 и генным продуктом стимуляции IL-13 обсуждался периостин. Клиническую информативность периостина в данном контексте ограничивает лабильность костного метаболизма и участие в

процессе ремоделирования тканей бронхов при БА, который не всегда связан с ЭозК и другими биомаркерами [395, 511].

Из всех биомаркеров Т2 воспаления наибольший клинический опыт накоплен по исследованию **эозинофилов периферической крови**, что отражает простоту этого анализа и почти универсальность участия Эоз в остром воспалении Т2 [378, 697, 704]. Однако есть аспекты, которые ставят под сомнение надёжность этого маркера, например, временные колебания, снижение при приёме некоторых препаратов, особенно сГКС, и то, что воспаление не всегда зависит только от них [552]. Повторные определения в динамике улучшают его чувствительность. У пациентов, принимающих сГКС, рекомендуется снижать дозу, а далее проводить определения Эоз [240]. Все более активно обсуждается применение комбинированных таргетных воздействий на сочетанные механизмы воспалительного каскада при БА и АтД. Количество ЭозК является важным биомаркером для назначения терапии анти-IL-5, а в сочетании с уровнем FeNOex и ЭозК служат прогностическими маркерами для терапии дупилумабом. При использовании всех БП ЭозК рассматривается в качестве благоприятного предиктора ответа на терапию и наиболее целесообразным считается более 300-кл/мкл [244, 581].

На сегодняшний день также не определены прогностически значимые маркеры предполагаемого ответа на терапию. К примеру, пост-анализ исследования **EXTRA** [309] с омализумабом показал лучший ответ при количестве эозинофилов/мкл более 300, хотя этот результат не был отмечен в других КИ. Ответ на анти-IL5/IL5Rα МАт был лучше при большем количестве ЭозК. Снижение обострений с помощью меполизумаба лучше проявлялось при более чем 300 Эоз/мкл крови и практически нулевое при 150 Эоз/мкл [132]. При использовании реслизумаба ответ был неудовлетворительным при менее, чем 400-х Эоз/мкл [49, 512], и эффективность бенрализумаба была выше при более чем 300 Эоз/мкл крови [50, 51, 133].

Тест "золотого стандарта" для диагностики Т2 астмы — это наличие эозинофилов в мокроте, так как установлена связь между увеличением числа обострений и количеством Эоз в мокроте [377, 156]. Некоторые ограничения самой процедуры, включая стоимость, доступность трудозатраты лимитируют использование этого биомаркера. Существуют данные о сохранении Эоз в мокроте у пациентов, не ответивших на лечение меполизумабом, что указывает на остаточное воспаление Т2 или реализацию эффекта нейтрализующих антител, поэтому переход на альтернативный препарат может быть предпочтительным вариантом [707].

**Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNOex)** — это неинвазивный показатель повреждения эпителия и воспалительного фенотипа Т2 бронхов, связанного с эозинофилией. Он ассоциируется с различными цитокинами Т2, в основном с IL13. Уровень FeNOex продемонстрировал прогностическую значимость для пациентов с тБА, при

этом комбинация ЭозК и FeNO дает дополнительную информацию для назначения дупилумаба с последующим мониторингом [294, 244].

Внедрение ГИБТ в лечебные алгоритмы тБА способствовали уточнению механизмов, регулирующих выработку FeNO. В случаях, когда пациенты с БА получали ингибитор рецептора IL-4 (дупилумаб) или ингибитор IL-13 (лебрикизумаб), наблюдалось значительное снижение уровня FeNOex, в то время как у больных БА при лечении ингибиторами IL-5 (меполизумаб) уровни FeNOex не изменялись [695]. FeNOex не предсказывает ответ на анти-эозинофильные МАт (анти IL5/ IL5Rα). Различий в ответах пациентов с высоким или низким FeNO не наблюдается. Напротив, снижение частоты обострений при применении дупилумаба более выражено при значениях FeNOex  $\geq 25$ ppb, поэтому этот показатель может использоваться в качестве биомаркера ответа на данный препарат [244]. Эти же КИ подтвердили экспериментальные данные о том, что IL-4 и IL-13 являются основными цитокинами, участвующими в активации синтеза оксида азота (iNOS) и продукции FeNOex, и подтвердили, что IL-5 связан с индукцией iNOS.

Уровень FeNOex повышен не только у больных БА с воспалением 2 типа, а также при сопутствующих заболеваниях верхних респираторных путей, таких как АР и ХПРС [369, 625, 307]. FeNOex увеличивается при воздействии влаги, плесени и аллергенов и быстро снижается при лечении ингаляционными и системными стероидами [466, 96]. FeNOex может помочь в постановке диагноза БА, прогнозировании эффективности иГКС, мониторинге ответа пациента на иГКС и титрации оптимальной дозы необходимой для контроля БА, а также служит суррогатным индикатором для назначения ГИБТ [169, 685, 351].

IL-4/ IL-13, и IL-5, являясь ключевыми цитокинами воспаления типа 2, индуцируют различные пути, где IL-5 в первую очередь активирует STAT-3, а IL -4/ IL -13 активируют STAT-6. IL -5 индуцирует эозинофилию, но не влияет на уровень FeNO в дыхательных путях [39]. Эти три цитокина экспрессируются вместе из общего локуса хромосомы 5q31, поэтому повышенное количество Эоз в мокроте и высокие концентрации FeNO часто могут проявляться вместе. При уменьшении количества Эоз с помощью МАт, направленных к IL -5 или его рецептор, другие клетки продолжают продуцировать IL -4 и IL -13, например, Th2-лимфоциты, тучные клетки, базофилы и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, которые могут поддерживать T2 воспалительный ответ продукцию FeNO бронхиальным эпителием. Фактически, когда рецептор IL-4 блокируется с помощью МАт у пациентов с БА с повышенным уровнем Эоз, наблюдается заметное снижение уровней FeNOex, а также у пациентов с низким или нормальным количеством ЭозК [168].

Анти-IgE терапия омализумабом также снижает уровни FeNOex [107, 325], причем ответ на омализумаб был лучше при FeNOex  $\geq 24$ ppb в исследовании EXTRA [309], но этот результат

не был показан в других КИ. На решение выбора БП при аллергическом фенотипе БА может влиять уровень tIgE и/или ЭозК [140].

Существует несколько факторов, которые могут изменить концентрацию FeNOex [77]. Одним из наиболее важных является перенесенная респираторная вирусная инфекция в течение последних трех-четырех недель перед проведением тестирования. Стоит обращать внимание на дату последнего обострения, так как приступы БА могут транзиторно значительно повышать значение показателя [423].

Отмечается волнообразная траектория изменений у пациентов в зависимости от контакта с причинно-значимым аллергеном. Сопутствующие заболевания, такие как АР, непереносимость аспирина или назальный полипоз, также могут повышать уровень FeNOex. Следует учитывать дозы стероидов или особенности их приема («шаг»), поскольку значительная часть пациентов с уровнями FeNOex <25 или <50 получает высокие дозы иГКС или принимают сГКС. иГКС снижают уровень FeNOex, включая пациентов с доказанным воспалением 2 типа. Это означает, что среди пациентов с «астмой типа 2» есть пациенты с высоким уровнем FeNOex из-за недостаточной эффективности лечения, отсутствия приверженности к терапии, то есть существует часть пациентов с «высокой астмой 2 типа», у которых FeNOex может держаться в нормальных пределах под действием ГКС [443, 80].

**Терапевтические цели** при использовании МАт могут быть различными с клинической точки зрения. Ранее основной целью терапии БА было снижение частоты обострений, и все МАт показали свою эффективность в этом аспекте. Сейчас целевое направление сместилось в сторону многокомпонентной цели – ремиссии, которая включает такие амбициозные параметры, как полный контроль, улучшение функциональных показателей легких и снижение/отмена сГКС, что должно сопутствовать улучшению КЖ. В данном концепте обсуждается отсутствие признаков воспаления и гиперреактивности, что невозможно реализовать без изучения **биомаркеров**, но и анализа взаимовлияния **коморбидных и мультиморбидных состояний у пациентов с БА** [281].

Важным аспектом является определение сроков терапии в зависимости от поставленных целей. Новой концепцией в терапии хронических заболеваний, включая аллергический спектр состояний, является привлечение пациентов к диалогу [200].

**Использование сГКС** является важным фактором при подборе кандидатов на ГИБТ. Если иГКС являются основой лечения БА независимо от тяжести заболевания, то сГКС известны как очень мощные и эффективные препараты при Т2 БА прежде всего относительно следующих клинических параметров: симптомы, ОФВ1, частота и тяжесть обострений, провокационная концентрация, вызывающая снижение ОФВ1 на 20% (PC20), коморбидные заболевания, например, ХПРС, АтД, и биомаркеры (Эоз, FeNOex, tIgE) [629]. Несмотря на это, применение сГКС вызывает множество побочных реакций и осложнений, поэтому все согласительные



документы направлены на полный отказ от регулярного использования этого метода лечения [514, 340]. До недавнего времени частота периодического использования сГКС доходила до 40% у пациентов с тБА, а от 3- до 5 % этой популяции нуждались в регулярном приеме [167, 71]. Ряд КИ сообщают о стероид-сберегающих эффектах омализумаба при тБА (снижение дозы до 25 мг/день) [562], такие как EXALT [509], КИ 011 [486], INNOVATE [138, 509] и ЕТОРА [348] оценивали щадящий эффект омализумаба при приеме сГКС. Недавние КИ в реальных клинических условиях подтверждают эффект ГИБТ на уменьшение негативного воздействия сГКС, что улучшает результаты лечения пациентов с тБА [578, 152, 54].

В реальном ретроспективном исследовании 62% пациентов использовали непрерывный прием сГКС перед ГИБТ, при этом суточная доза сГКС и общее количество обострений снижались в группе анти-IL-5/5R $\alpha$ , а количество ежегодных курсов сГКС уменьшалось в два раза больше в группах анти-IL-5/5R $\alpha$  БП по сравнению с группами анти-IgE терапии [152].

Таким образом, можно предположить, что анти-IL-5/5R $\alpha$  или анти-IL-4/13 предпочтительны для пациентов, зависимых от сГКС, независимо от атопического статуса [720, 281, 461], соответственно безотносительно от биомаркеров, **сГКС зависимая тБА является подходящим фенотипом для ГИБТ, которые нацелены на Т2 тип воспаления, обладая несравнимо более лучшим профилем безопасности** [461]. Чаще таким пациентам рекомендуется лечение анти-IL-5/5R $\alpha$  или анти-IL-4/13 при условии наличия/активности Т2 воспалительного механизма БА и мультиморбидных заболеваний. Использование осторожного контролируемого постепенного снижения сГКС при Т2 гормонозависимой БА с низким уровнем биомаркеров помогает провести оценку ЭозК и избежать риска развития обострения и потери контроля БА. При этом сохраняется потребность в проведении КИ по сравнению эффективности БП при сГКС зависимой тБА в реальных клинических условиях [461, 498].

Хотя трудно установить прямую причинно-следственную связь между конкретными **сопутствующими заболеваниями** и плохими результатами БА, большинство источников указывают на тесную взаимосвязь между ними. Как правило, для каждого пациента с тБА описаны ассоциации с двумя-пятью другими патологическими синдромами и/или нозологиями [611]. При назначении ГИБТ при тБА на первый план выходят заболевания в контексте мульти- и коморбидности. Обсуждению подлежат тяжесть сопутствующих заболеваний относительно БА, а также вопрос о том, являются ли сопутствующие заболевания, связанные с тБА, предикторами ответа на БП или основной целью лечения, например, ХПРС, ХСК, тяжелый АтД. Большинство исследователей считают, что **коморбидный фон должен учитываться с позиции оценки безопасности применения данного класса таргетных препаратов** [440, 265, 166].

**Внелегочные сопутствующие заболевания** вносят существенный вклад в ухудшение контроля тБА [669, 560]. Заболевания и состояния, определяющие мультиморбидный фон БА,

было предложено рассматривать в качестве "поддающихся лечению признаков" (**treatable traits**), что придало дополнительный импульс их оценке при лечении тБА. Отдельным пулом "поддающихся лечению признаков" являются заболевания, прямо или косвенно связанные с верхними дыхательными путями [669].

Существует восемь основных сопутствующих заболеваний, связанных с БА: АР, ХПРС, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), обструктивное апноэ сна (ОАС), дисфункция голосовых связок (ДГС), ожирение, дисфункциональное дыхание (ДД), тревога/депрессия. Сопутствующие заболевания могут оказывать влияние на все три элемента ведения тБА: это маскировка под симптомы БА; утяжеление проявлений БА (выраженность симптомов, ухудшение КЖ, потеря контроля и увеличение частоты обострений); наконец, представляют отдельный фенотип тБА, как, например, при ожирении [185] или в случае эозинофильной тБА с ХПРС [265].

**Аллергический ринит** — частое явление при БА, причем его распространенность одинакова независимо от степени тяжести БА. В когортном европейском КИ когорте U-BIOPRED АР подтвержден у 55% пациентов с тБА и у 60% пациентов с нетяжелой БА, в то время как неаллергический ринит отмечен у 15% пациентов с тБА и 11% пациентов с нетяжелой БА [185].

Аллергический ринит (АР) — IgE-опосредованное воспалительное заболевание верхних дыхательных путей. Встречаемость АР как наиболее распространенного аллергического заболевания варьирует от 10 до 25% во всём мире и от 17 до 28,5% среди взрослого населения в европейских популяциях [431]. В Российской Федерации АР регистрируется в среднем у 10–24% пациентов, при этом данный показатель имеет тенденцию к росту [29]. По данным обращаемости, АР имеется у 0,1–0,4% населения; по данным эпидемиологических исследований, показатель достигает 7–12% [22].

Негативное влияние АР на такие аспекты жизни, как работоспособность, успеваемость, а также на развитие психологических проблем в настоящее время недооценивается, в том числе достоверно неизвестно влияние АР на экономические затраты в сфере здравоохранения. Как пример, можно рассмотреть ситуацию в Соединённых Штатах Америки в 1994 г., когда расходы на лечение АР составили 1,2 млрд долларов США [55]; в Корею за 2007 г. общие прямые затраты составили 223,68 млн долларов, а потеря производительности труда оценивалась в 49,25 млн долларов США [262]. Изучение иммунных механизмов АР показало, что IgE является ключевой молекулой в патогенезе заболевания, что привело к возможности назначения омализумаба в рутинной клинической практике у данной группы пациентов. Согласно последним клиническим рекомендациям по АР Минздрава России (2020 г.) [29], омализумаб показан пациентам 12 лет и старше, как четвёртая ступень терапии АР при недостаточной эффективности предшествующего лечения с первоначальной длительностью применения не менее 3-х месяцев [29, 190].

Имеющиеся публикации демонстрируют позитивный опыт применения омализумаба для лечения как сезонного, так и круглогодичного АР. Назначение омализумаба во время пикового периода пыления японского кедр позволило достичь положительного эффекта у большинства пациентов в течение нескольких дней [490].

В метаанализе S. Tsabouri и соавт [484] показано статистически значимое снижение ежедневной оценки тяжести назальных симптомов (95% доверительный интервал, ДИ, от -1,3 до -0,31;  $p < 0,0001$ ) и статистически значимое снижение в объёме фармакотерапии (95% ДИ от -0,39 до -0,05;  $p = 0,01$ ) на фоне лечения омализумабом неконтролируемого АР. По результатам метаанализа С. Yu и соавт. показано, что между группой пациентов, получавших омализумаб, и контрольной группой не было статистически значимой разницы при регистрации нежелательных явлений (95% ДИ 0,916–1,150,  $p = 0,655$ ) [190]. Доступность анти-IgE-терапии АР в реальной клинической практике актуализировала необходимость разработки рациональных вариантов применения этого дорогостоящего лечения с учётом предикторов быстрого ответа на биологическую терапию и тактики начала лечения (до появления симптомов, основываясь на ретроспективной оценке предыдущих сезонов, или на пике выраженности симптомов).

В нескольких КИ оценивалась эффективность других БП, нацеленных на Т2, для лечения АР при сопутствующей БА. Применение дупилумаба в режиме 300 мг каждые 2 недели приводило к значительному уменьшению симптомов АР, у пациентов с коморбидной БА. При дозе 200 мг наблюдалась только статистически значимая тенденция. Следует отметить, что не наблюдалось различий в контроле БА у пациентов с круглогодичным АР и при отсутствии признаков данного заболевания [345].

Исследований БП, нацеленных на IL-5/IL-5R, с достоверными результатами при АР не проводилось. Хотя АР часто рассматривают слишком упрощенно как заболевание, опосредованное исключительно IgE/тучными клетками, АР тесно связан с миграцией и активностью Эоз. В одном КИ без конкретного анализа назальных симптомов, меполизумаб значительно уменьшал не только кратность обострений БА, но и по сообщениям самих пациентов улучшал уровень КЖ и симптомы заболеваний верхних дыхательных путей [543]. Таким образом, можно трактовать это как аргумент в пользу ожидания эффективности терапии, нацеленной на IL-5/IL-5R, и при АР.

**Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)** встречается у 40–80% пациентов с БА [344], а объективные признаки ГЭРБ при проведении рН-зондирования обнаруживаются у 62–72% астматиков [176]. ГЭРБ наиболее часто встречается у пациентов с тБА. В когорте КИ SARP симптомы ГЭРБ присутствовали только у 12–16% пациентов с нетяжелой БА, но у 41% пациентов с тБА [377]. Данные КИ U-BIOPRED показали аналогичные результаты [322]. Наличие симптомов ГЭРБ у пациентов с тБА является независимым фактором риска частых обострений и

не влияет на функциональное состояние дыхательных путей [271, 202, 469]. ГЭРБ также ассоциируется с ухудшением симптомов БА и снижением КЖ. Ночные приступы ГЭРБ могут провоцировать развитие ринита [525, 469], ларингофарингеального рефлюкса и являются распространенными триггерами дисфункции голосовых связок в результате прямого воздействия [109]. Больные БА с ГЭРБ чаще страдают от тревоги и депрессии [668]. Прием сГКС также увеличивает частоту ГЭР и преходящее расслабление пищеводного сфинктера, увеличивая время контакта пищевода с кислотой [499, 321]. При сочетании БА и ГЭРБ в бронхах описаны как нейтрофильные, так и эозинофильные воспалительные изменения 2-го типа. ГЭРБ рекомендуется активно исследовать и лечить до того, как будет диагностирована тБА и начата ГИБТ [606].

**Дисфункция голосовых связок (ДГС)** является сложным синдромом для диагностики. Распространенность ДГС составляет 19% среди пациентов с БА и 32% среди пациентов с тБА [60]. Прямое сравнение пациентов с легкой и тБА с помощью динамического КТ, подтвердило более высокую распространенность ДГС среди пациентов с тБА [353]. Высокие дозы иГКС и бронхолитиков могут приводить к раздражению слизистой оболочки гортани, усугубляя дальнейшую ДГС [414, 666].

**Аддукция голосовых связок** напоминает дыхание при БА через сжатые губы, которое увеличивает внутреннее положительное давление в конце выдоха и улучшает альвеолярный газообмен [320]. У пациентов с неконтролируемой тБА трудно дифференцировать ДГС, возникающую как физиологический ответ на обструкцию воздушного потока, от наличия локальной патологии голосовых связок [320, 216].

До 18% пациентов с БА страдают **депрессией**, а 11–37% — **тревожными расстройствами** [187]. У пациентов с неконтролируемой БА депрессия и тревога встречаются еще чаще - 31% и 81%, соответственно [229]. Наличие депрессии и тревоги влияет на самоконтроль пациента и ассоциируется с ухудшением контроля симптомов БА, снижением КЖ и повышением вероятности госпитализаций, связанных с БА [90, 230, 445]. В КИ сочетания БА, ожирения и депрессии показало, что влияние ожирения на плохой контроль БА было полностью опосредовано депрессией [643].

Другое РКИ показало, что у пациентов с БА и тревогой обучение в сочетании с когнитивно-поведенческой терапией значительно уменьшило уровень астматического страха по сравнению с традиционным медицинским подходом [164], но специфические для БА обследования не изучались [429, 59].

БА, связанная с трудно модифицируемым состоянием — **ожирением**, представляет собой особую проблему, поскольку она менее чувствительна к ГКС и связана с меньшим уровнем

контроля, более частым использованием ЛС, увеличением частоты и продолжительности госпитализаций, более низким КЖ и выраженной тяжестью заболевания [59, 380, 100, 502].

Сопутствующие ожирению заболевания, например, обструктивное апноэ сна, по-видимому, усугубляют течение БА [105]. Распространенность ожирения при БА в одном из европейских исследований составила 18% среди пациентов с нетяжелой БА, и 39% среди пациентов с тБА [70]. Повышенный индекс массы тела (ИМТ) связан с повышенным ограничением скорости воздушного потока [472, 477]. Повышенный ИМТ, но не окружность талии (ОТ, маркер центрального ожирения), ухудшает закрытие дыхательных путей у людей с БА, ( $p = 0,01$ ), причем эффект не полностью связан с измененной механикой грудной клетки [157, 110]. В настоящее время в кластерных когортных КИ определен и широко признан фенотип тБА с преобладанием женщин с ожирением [464, 585, 555], чаще встречающийся у женщин в пери- и постменопаузе [473].

С точки зрения прецизионной медицины не хватает специфических методов лечения тБА, связанной с ожирением. Стандартные текущие варианты лечения включают эскалацию доступных методов лечения БА, в том числе сГКС и БП. Рутинно используемые маркеры аллергии и эозинофильного воспаления при БА включают tIgE в сыворотке, FeNOex, а также ЭозК и при наличии в мокроте. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ожирение может оказывать прямое влияние на эти биомаркеры, и это имеет значение для точности фенотипирования и определения пригодности доступных в настоящее время биологических методов лечения [436, 410].

**Хронический риносинусит (ХРС)** является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний, связанных с БА. Распространенность ХРС значительно выше у больных БА по сравнению с общей популяцией и чаще связана с тБА, особенно при наличии ХПРС [280]. ХПРС чаще связан с тБА (57,1–62%), чем с легкой астмой (38–42,9%) [298, 438]. Распространенность ХПРС у пациентов с тБА варьируется в зависимости от региона страны. тБА на фоне ХПРС труднее поддается лечению и контролю из-за выраженного обструктивного синдрома дыхательных путей и увеличения количества обострений [178, 533].

Фенотипы не дают полного представления о комплексе патофизиологических механизмах ХРС, которые актуальны в связи с вариабельной ассоциацией с БА и ответом на различные методы лечения, включая сГКС, хирургическое вмешательство и ГИБТ [691, 538, 435]. Поэтому в настоящее время научные интересы сосредоточены на идентификации молекулярных путей воспаления (эндотипов), что позволит обеспечить персонализированные терапевтические подходы [691, 538].

С патологической точки зрения, ХПРС и БА имеют сходные и связанные механизмы (например, воспаление 2-го типа). Мультидисциплинарный подход является основным для оптимального ведения пациентов с сочетанной БА и ХПРС и улучшения КЖ пациентов [300].

В Европейском позиционном документе по ХРС с назальным полипозом (EPOS 2020) [387], и Международном консенсусном заявлении по аллергии и ринологии (ICAR-RS-2021) [298], Европейском форуме исследований и образования в области аллергии и заболеваний дыхательных путей (EUFOREA) [298] подчеркивается тяжесть симптомокомплекса при ХРС, не только связанного с синоназальным воспалением слизистых оболочек, но также и внесинусными проблемами: со сном, когнитивной функцией, усталостью, депрессией и общим самочувствием [387, 298, 438].

ХРС и БА могут возникать одновременно, особенно при наличии ХПРС. В последние годы была отмечена корреляция между воспалением 2-го типа и различными проявлениями ХПРС при ТБА [81]. Более чем у половины всех тяжелых астматиков и в большинстве случаев ХПРС выявляется воспаление 2-го типа [81, 289]. В этих условиях воспаление с преобладанием Эоз вызывается различными цитокинами типа 2 (в основном IL-4, IL-13 и IL-5) и может активироваться несколькими воспалительными триггерами, нацеленными на эпителий, такими как аллергены, суперантигены и патогены [519]. В связи с этим было высказано предположение о существовании патофизиологического континуума эозинофильного воспаления между нижними и верхними дыхательными путями [178, 533].

Эоз играют важную роль в молекулярном паттерне 2-го типа и являются преобладающими клетками у пациентов с ХПРС в Европе, но это не в равной степени относится и к азиатским пациентам [639, 459].

Доминантный ответ типа 2 (цитокины типа 2) и эозинофилия (циркулирующий/локальный tIgE) присутствуют примерно у 80% пациентов с ХРС. Количество локальной эозинофильной инфильтрации и интенсивность воспалительной реакции, как и при эозинофильном фенотипе ТБА, строго связаны с прогнозом и тяжестью заболеваний [141].

В случаях сочетания ХПРС с БА или респираторным заболеванием, обостряемым аспирином, наблюдается более высокая частота рецидивов после операции независимо от хирургической техники [292].

Роль IgE-опосредованных аллергических реакций при приеме НПВП не ясна. Известно, что до 40% людей с БА страдают триадой Самтера: БА, чувствительность к аспирину и носовые полипы, а 30% из этой группы пациентов имеют IgE к неинфекционным аллергенам. Непереносимость НПВП может существовать как с атопией, так и без нее. Аспириновое респираторное заболевание связано преимущественно не с цитокином типа 2 опосредованного заболевания, а с нарушением регуляции липидных медиаторов [430, 94].

На сегодняшний день в РФ по показаниям ХПРС зарегистрировано 3 БП: омализумаб, меполизумаб и дупилумаб, которые показали улучшение ХПРС при применении МАТ по сравнению с плацебо и, возможно, снижение потребности в хирургическом вмешательстве для лечения полипов носа [23].

Хотя в большинстве случаев ХПРС отмечается цитокиновый профиль 2-го типа с эозинофилией ткани полипов, но только около половины случаев показали значительное уменьшение полипов при терапии анти-IL-5 МАТ. Часть пациентов, отвечающих критериям оперативного вмешательства, после терапии меполизумабом больше не нуждалась в хирургическом вмешательстве. Это было связано со статистически значимым снижением балла по шкале ВАШ для оценки тяжести назального полипоза, и балла SNOT-22 [582]. В другом ретроспективном анализе КИ оценивались пациенты с сопутствующей БА. В подгруппе с БА дупилумаб показал значительное улучшение эндоскопических данных, обоняния, помутнения пазух и тяжести заболевания ХПРС. Дупилумаб также вызывал значительное улучшение объема ОФВ<sub>1</sub> и опросника по контролю астмы [278]. В ретроспективном анализе КИ MUSCA дополнительной терапии меполизумабом у субъектов с тяжелой эозинофильной БА оценивались пациенты с ХПРС и сопутствующей эозинофильной тБА. Пациенты с назальными полипами имели более высокий исходный балл SNOT-22, что указывает на тяжелые синоназальные симптомы и влияние на КЖ. Меполизумаб значительно снижал балл SNOT-22 по сравнению с плацебо, с большей разницей у пациентов с назальными полипами. Метаанализ объединенных данных меполизумаба в качестве дополнительной терапии у пациентов с тБА (MENSA) и данных КИ MUSCA показал, что меполизумаб снижал ежегодную частоту клинически значимых обострений БА, причем в большей степени у пациентов с назальными полипами (80%) по сравнению с пациентами без них (49%) [582]. Проведенный метаанализ 5 КИ БП относительно изменения назальных полипов у пациентов с ХПРС с сопутствующей БА или без нее, показал, что всего у 71 из 100 включенных пациентов была БА. Были включены три исследования омализумаба, 1 исследование меполизумаба и 1 исследование реслизумаба. Из включенных КИ большинство пациентов продемонстрировало улучшение назальных полипов (5/5), оценки по шкале КТ (4/5) и оценки симптомов (3/5) [558].

Реслизумаб не продемонстрировал значительных изменений в баллах по шкале КТ, но улучшил симптомы полипоза, при этом доза 1 мг/кг показал более выраженный ответ по сравнению с плацебо. Меполизумаб продемонстрировал значительное улучшение симптомов полипоза и показателей КТ по сравнению с плацебо. Gevaert et al имели размер выборки 24 человека и продемонстрировали значительное улучшение всех исходов, включая симптомы ХПРС и показатель КТ при применении омализумаба по сравнению с плацебо [449].

При совместном анализе не было статистически значимого снижения выраженности ХПРС при приеме анти-IgE (омализумаб) по сравнению с плацебо, наблюдалось статистически значимое уменьшение назальных полипов при терапии анти-IL-5 (меполизумаб, реслизумаб) по сравнению с плацебо [558]. В описании клинического случая, подготовленного Pelaia [et al.], было продемонстрировано улучшение состояния пациентов с гипосмией, а риноскопия показала исчезновение рецидивирующих носовых полипов при применении бенрализумаба [272]. В отчете Tsurumaki [et al.] (бенрализумаб) уменьшение количества полипов в носу было продемонстрировано как рентгенологически, так и при эндоскопии, а пациенты отмечали улучшение показателей по ВАШ [535]. В КИ ANDHI IIb фазы было отмечено улучшение показателей по шкале SNOT-22 в группе бенрализумаба по сравнению с плацебо [306]. Рекомендации GINA по ГИБТ тяжелых пациентов с БА распространяются и на ХПРС с соблюдением возрастающего градиента как фармакологического, так и хирургического вмешательства [334].

Таким образом, необходим междисциплинарный подход для получения максимального клинического эффекта и улучшения КЖ пациентов с участием аллергологов, оториноларингологов, клинических иммунологов [461, 510]. КИ, в том числе в реальных условиях, продемонстрировали эффективность МАт при различных вариантах тБА [563, 278, 279]. При этом, **в настоящее время не существует комплексных показателей ответа на БП для лечения тБА, ориентированных на индивидуальный профиль пациента** [226]. Сохраняется необходимость индивидуального планового терапевтического подхода при неконтролируемой тБА [78], который позволит определить первоначальный выбор, избежать нежелательного переключения БП, избавить от эмпирического подбора препаратов, ограничить риск потери доверия пациента [461].

Определение **специфического фенотипа БА** при назначении БП является важным условием в реальной клинической практике соответствующего концепции достижения максимального результата в кратчайшие сроки [401]. Фенотипы тБА с высоким уровнем Т2 воспаления, (аллергическая БА с ранним дебютом и эозинофильная БА с поздним дебютом) [507, 500, 401], можно отличить по идентифицируемым клиническим профилям и характерным изменениям биомаркеров, которые связаны с типичным ответом на лечение. Однако в 37–47 % случаев определяется смешанный фенотип БА, что практически приводит к частичному совпадению критериев для назначения БП [145, 404].

В этих случаях сроки дебюта имеют решающее значение, а многие МАт можно использовать при различных фенотипах БА [475].

Современное состояние вопроса выбора варианта ГИБТ при тБА во многом определяется наличием или отсутствием коморбидности, связанной с атопией или эозинофилией. Например,



АР в первом случае и ХПРС во втором. В первом случае анти-IgE терапия является препаратом первого выбора, даже при наличии сопутствующей эозинофилии. Во втором, если следовать современной гипотезе, целесообразно назначить антиинтерлейкин-5 (IL-5) или альфа-рецептор IL-5 ( $\alpha$ ), или дупилумаб. Однако чаще всего выбор падает на омализумаб с длительным «стажем» его применения и доказанным надежным профилем безопасности и эффективности. Омализумаб может быть использован у пациентов при аллергической БА с поздним дебютом и сенсibilизацией к круглогодичным аллергенам, без эозинофилии. Анти-IL-5/IL-5 $\alpha$  можно применять при ранней аллергической БА с эозинофилией. У больных с поздним началом аллергической БА и эозинофилией важно оценить наличие эозинофильных клинических проявлений, таких как ХПРС, обострение АЗРС и АтД. Если они отсутствуют, можно выбрать омализумаб, в противном случае рекомендуются анти-IL5/IL5 $\alpha$  или дупилумаб [335]. Для пациентов с неаллергической эозинофильной БА омализумаб не показан, и следует рассмотреть возможность применения альтернативных молекул. На сегодняшний день можно резюмировать, что большая часть пациентов с неконтролируемой тБА имеют одновременно показания для назначения всей доступной линейки биологических препаратов, что подчеркивает актуальность разработки более четких критериальных алгоритмов для инициации и динамической оценки ответа [207, 208].

С начала появления ГИБТ при БА оценка терапевтического ответа с целью улучшения лечения и прецизионного ведения пациентов находится в центре повышенного внимания исследователей [259]. В клинической практике наблюдается большая вариабельность ответов, от суперответчиков (без симптомов, без обострений) до субоптимальных или вообще не отвечающих на ГИБТ. Для прецизионной медицины было бы идеально знать, какое МАт лучше для каждого пациента, но прямых сравнительных КИ почти нет, а косвенные сравнения проводятся с аналитическим ограничением, в основном из-за жестких критериев включения [207, 208, 439, 501].

При проведении КИ все МАт на фоне общих базовых характеристик имеют важные различия в отношении критериев включения — исходных демографических характеристик, уровней и «отсечек» биомаркеров, и целевых установок оценки терапии. Соответственно, растет актуальность изучения прогностических факторов ответов, оцениваемых в КИ, метаанализах, апостериорных исследованиях и КИ в условиях реальной клинической практики. Эти факторы могут быть представлены количеством ЭозК в крови, фракцией FeNO, исходным использованием и дозировкой сГКС, клиническими проявлениями, частотой обострений, состоянием функции внешнего дыхания, а также наличием и типом сопутствующих заболеваний [335].

Pérez de Llano L, Dávila с соавторами для оптимизации количественной оценки ответа на ГИБТ при неконтролируемой тБА предложили измерительный статистический инструмент,

объединяющий наиболее важные клинические параметры. Были выбраны четыре основных домена с различными уровнями реакции на каждый из них: тяжелые обострения, прием сГКС, симптомы (ACQ) и бронхиальная обструкция (оценивалась по ОФВ<sub>1</sub> в % от ожидаемого). Тяжелые обострения и поддерживающая доза сГКС имели наибольшую долю (38%), за ними следовали симптомы (13%) и ОФВ<sub>1</sub> (11%). Более высокие баллы по взвешенной системе указывают на лучший ответ, а диапазон ответов варьируется от 0 (ухудшение) до 100 (наилучший возможный ответ). Валидность результата была высокой (коэффициент внутриклассовой корреляции 0,86). Данная шкала количественно оценивала ответ на БП. Эти параметры вместе с другими (исходные демографические характеристики и уровни биомаркеров) являются гетерогенными при тщательной оценке различных КИ ГИБТ [316].

Рабочие группы проекта COMSA (Core Outcome Measures sets for pediatric and adult Severe Asthma) разработали наборы основных показателей исходов (COM) для облегчения лучшего синтеза данных и оценки БП в КИ у детей и взрослых пациентов с БА. Инициатива COMSA является частью основного международного проекта ASTHMA, направленном на гармонизацию сбора и отчетности результатов у пациентов с БА средней и тяжелой степени [396]. Доказательства включали систематический обзор развития, валидности и надежности инструментов оценки результатов, а также описательный обзор и панъевропейское исследование для лучшего понимания мнений пациентов и лиц, осуществляющих уход за больными, о показателях результатов ГИБТ. В качестве основных результатов были выбраны изменение контроля БА (ACQ-6), частота обострений, КЖ (опросник по ТБА, SAQ), ОФВ<sub>1</sub> и объем поддерживающей терапии сГКС. Кроме того, проект ASTHMA включала посещение отделений неотложной помощи по поводу БА и пребывание в больнице или госпитализацию по поводу БА. Статистические аналитические инструменты, зарекомендовавшие себя для оценки ответов на терапию в других клинических областях, определялись как наименьшее релевантное изменение внутри одного случая, так и групповые различия между видами лечения. Отсюда следует, что «минимальное клинически важное различие» (MCID) [396] и «минимальное важное различие» (MID) были признаны релевантными в рамках проекта COMSA [548]. Соответственно, MID для FEV<sub>1</sub> составляет 0,20 л или улучшение на 10% [293], а для FeNOex снижение  $\geq 20\%$  для значений более 50 частей на миллиард (или  $\geq 10$  частей на миллиард для значений ниже 50 частей на миллиард). Эти данные были предложены для обозначения ответа на ГИБТ [80].

Отсутствие руководств по критериям ответов считается высокоприоритетным пробелом в КИ у пациентов с БА [207, 208, 439, 87, 501]. Большинство КИ оценивали реакцию на применение различных БП, но критерии ответа не были определены. Данные о характеристиках «ответчиков» имеют решающее значение для понимания эффективности ГИБТ клиницистами и регулирующими органами (Европейское агентство по лекарственным средствам) [259].

В нескольких КИ описаны характеристики пациентов, начавших лечение БП, и параметры пациентов, ответивших на лечение [316, 86]. Некоторые пациенты достигали «супер ответа» или «частичного ответа» [189], в то время как у других наблюдалось «отсутствие ответа» [293] или даже ухудшение [212] клинических и сообщаемых пациентом показателей результатов терапии. В ноябре 2016 г. целевая группа Европейского респираторного общества достигла консенсуса о классификации пациентов на «не отвечающих», «промежуточно реагирующих» или «супер-ответчиков» [259].

По мнению экспертов, пациентам с тБА требуется лечение в течение не менее 4-х месяцев, прежде чем можно будет провести первичную оценку ответа. Согласно этому подходу, пациенты с промежуточным ответом должны либо продолжать лечение в течение года для последующей оценки ответа, либо рассматривать предложение о переходе на другой препарат [53]. Однако это мнение не учитывало многомерный и динамический характер контроля БА (обострения, симптомы, физические ограничения, КЖ, легочную функцию, потребность в сГКС). Индивидуальные показатели ответа имеют решающее значение в РКИ, поэтому предлагается сгруппировать их для более полного отражения истинного клинического состояния пациента [308]. В повседневной клинической практике одной из критичных переменных может являться стабильность ответа [79, 465, 299]. Случаи вторичной потери ответа [319, 479], то есть потери ответа во время лечения с течением времени, несмотря на первоначальный первичный ответ, подлежат изучению [465, 299].

Между тем, экономическая эффективность ГИБТ требует более четких формулировок, оценка отсутствия реакции или медленной реакции на лечение БП помогает контролировать расходы, сокращая время неэффективного лечения, и обеспечивает более качественный уход и удовлетворение потребностей пациента через назначение других методов лечения, включая своевременный переход на другой БП [558].

Поиски критериев ответа ГИБТ при тБА хорошо отражены при описании новой концепции клиницистов о том, что БА можно рассматривать как потенциально излечимое заболевание. По этой причине, подобно тому, что уже произошло в лечении ревматоидного артрита (РА) [79, 540] МАт, используемые при тБА, были обозначены как **«модификаторы заболевания»** с широкими возможностями модулирования Т2 воспаления. Несколько групп экспертов недавно предложили определения клинической/полной ремиссии и ремиссии без биологической ремиссии для тБА [289, 509, 371, 427]. Эти определения включают: подавление воспаления Т2 (иммунологическая ремиссия), нормализацию дыхательных функций за счет улучшения ремоделирования и устранения обструкции дыхательных путей (функциональная ремиссия), поддержание контроля симптомов и предотвращение обострений в условиях отсутствия сГКС (клиническая ремиссия), что в конечном итоге приводит к глубокой ремиссии.

Однако степень, при которой БП способствуют достижению клинической и глубокой ремиссии у пациентов с тБА, остается малоизученной. Аналогично с появлением понятия «суперответчик» на ГИБТ определение ремиссии тоже подлежит стандартизации [314, 79].

Многочисленные КИ в реальных клинических условиях в основном сосредоточены на фармакотерапевтических стратегиях анти-IL-5 и анти-IL-5R, с целью выявления категорий пациентов с тБА, которых можно было бы считать суперответчиками на ГИБТ, с определением клинических, функциональных и биологических особенностей этих случаев [147, 540].

Частота суперответчиков у пациентов, получавших анти-IL-5, в зависимости от критериев колеблется от 14 до 28% [147]. Суперответ, как конечную цель лечения, нельзя считать единственным успешным результатом ГИБТ, так как пациенты, которым не удалось достичь такого уровня улучшения, все же имеют положительные результаты от ГИБТ. В таких случаях следует ответить на вопрос, может ли другой БП быть более эффективным. Оценка полного ответа аналогично гематологическим и ревматологическим заболеваниям, должна быть дополнительно изучена при тБА, даже несмотря на то, что ремиссия наступает лишь у очень небольшого процента пациентов [79, 147, 540].

Fong и соавт. сообщили, что 33,7% пациентов, получавших омализумаб, соответствовали определению «суперответчиков», что отражалось верхним квартилем процентного снижения сГКС и отсутствию обострений через 16 недель [543]. Было доказано, что 19% пациентов, получавших лечение меполизумабом, были суперответчиками, определяемыми таким же образом. В этом КИ предикторами суперответа были отсутствие депрессии и отсутствие регулярного потребления сГКС у пациентов, получавших омализумаб, а также более низкий исходный уровень ACQ-6 и более низкая годовая частота обострений у пациентов, получавших меполизумаб [543]. Другое КИ по достижению суперответа, проведенное Kavanagh [et al.], показало, что частота суперответов на меполизумаб, определяемая как отсутствие сГКС и отсутствие обострений БА в течение одного года, составила 28,3% [540]. Предикторами суперответа в этом КИ были низкий ИМТ, назальные полипы, снижение потребления сГКС и более низкие баллы ACQ-6. Тот же автор также сообщил, что бенрализумаб, анти IL-5R, приводил к суперответу, определяемому как отсутствие приема сГКС и отсутствие обострения через 48 недель у 39% пациентов, а предикторами были более низкие дозы сГКС, поздний дебют заболевания, назальные полипы, более высокое количество ЭозК и более высокий прогнозируемый ОФВ1 [540]. В другой работе показано, что 24% пациентов, получавших меполизумаб, соответствовали критерию суперответа, который представлял собой верхнюю квартиль улучшения по шкале ACQ-5 [583, 212], в то время как предикторами были более высокий уровень ЭозК и более поздний возраст дебюта БА. Eger [et al.] сообщили [427], что 14% пациентов, получавших анти-IL-5-таргетную терапию (меполизумаб, бенрализумаб и

реслизумаб), были суперответчиками, предикторами суперответа были отсутствие использования сГКС,  $АСQ < 1,5$ , прогнозируемый  $ОФВ1 \geq 80\%$ ,  $FeNO < 50$  ppb и полный контроль аллергических сопутствующих заболеваний [293], которые являются «более строгими» критериями, чем по результатам других КИ.

Таким образом, определения «суперответчиков» отличаются в разных КИ, что приводит к диапазону распространенности от 14 до 39% и различным характеристикам когорт. Недавно эксперты по БА пытались прийти к международному консенсусу по определению суперответа на МАт, используя процесс Дельфи [225, 79]. Суперответчики являются первыми кандидатами на прекращение ГИБТ у пациентов с тБА. Тем не менее, различные определения суперответа могут затруднить выявление подходящих пациентов. Не всем суперответчикам показано прекращение приема БП, поскольку согласно результатам этих КИ у части из них может возникнуть риск ухудшения течения БА после прекращения лечения. Например, в случае, если суперответчики, определяемые как лица без обострений и не принимавшие сГКС после БП, могут иметь остаточные симптомы БА или имеют сопутствующие заболевания, которые могут послужить причиной рецидива симптомов БА [57]. Таким образом, «более строгие» критерии суперответчиков имеют отношение к потенциальным предикторам успешного прекращения лечения (например, отсутствие выраженных симптомов БА, подавление воспаления Т2, контроль сопутствующих заболеваний), которые может привести к снижению риска ухудшения БА после прекращения ГИБТ [315].

В клинической практике наблюдается большая вариабельность ответа: от суперответчика (отсутствие симптомов, отсутствие обострений) до субоптимального или полного отсутствия ответа [335, 207, 208, 439, 87]. Наилучшим сценарием было бы наличие маркеров-предикторов хорошей или плохой реакции на МАт, однако до появления возможности проведения доступных прямых сравнений БП, выбор МАт будет основываться на характеристиках пациентов с БА [686]. Перед назначением МАт врачу необходимо проработать три направления: подтвердить диагноз тБА, исключить возможные состояния, которые могут имитировать симптомы, и оценить сопутствующие заболевания, связанные с тБА [514].

Аналогично, согласно рекомендациям GINA 4-этапная базовая оценка рекомендуется для подтверждения наличия тБА с Т2-воспалением, определением уровней ЭозК и  $FeNO_{ex}$ , подтверждения уровней Эоз и оценки сопутствующих заболеваний, связанных с тБА. Это соответствует рекомендациям GINA и Европейской академии аллергии и клинической иммунологии, в которых говорится, что ГИБТ может использоваться у пациентов с тБА, у которых обнаруживаются типичные биомаркеры воспаления дыхательных путей Т2 [333, 278].

Выбор ГИБТ должен быть сделан, прежде всего, принимая во внимание уровни ЭозК и  $FeNO_{ex}$ . Это решение обычно определяется показателем ЭозК только потому, что это наиболее

легкодоступный биомаркер [315, 148]. Выбор МАт определяет доступность БП, возможность оценки основных биомаркеров (ЭозК, FeNOex и tIgE) и характеристики пациентов. Первый шаг всех предлагаемых алгоритмов выбора препаратов ГИБТ от самого простого и распространенного в реальной клинической практике до сложных комбинаций, включая биомаркеры, состоит в определении отсутствия контроля БА и/или потребности в сГКС обусловленной тяжестью заболевания [332, 324]. Далее следует определение наличия у пациента аллергической или эозинофильной астмы с поздним дебютом. Многие МАт могут использоваться в обоих случаях, а перекрытие эндотипов усложняет выбор БП [148].

Пациенты с тБА в большинстве случаев имеют благоприятный долгосрочный ответ на МАт, но в случае частичного ответа или его отсутствия от врачей требуется решение вопроса о **переключении на другой вид терапии** и, в большинстве случаев, на другой вид ГИБТ [565, 148, 697]. Наблюдаемое несоответствие между известными Т2-биомаркерами и клиническим ответом позволяет предположить, что лежащие в основе заболевания пути воспаления могут быть гораздо более сложными, чем предполагалось, и воздействие на один механизм может быть недостаточным [605]. Согласно рекомендациям GINA 2021 отсутствие клинически значимого улучшения на БП через 4–6 месяцев должно привести к переключению на другой БП, нацеленный на альтернативный механизм, при условии соблюдения квалификационных критериев [333].

С другой стороны, необходимо учитывать и ранжировать цели проводимой терапии, что должно находится во внимании при определении сроков, так как клиническая коррекция может значительно опережать улучшение функциональных показателей и, тем более, достижение наиболее амбициозной комплексной цели – ремиссии [147]. В начале процесса переключения, до принятия решения о смене БП на основании несколько клинических показателей, необходимо провести вторичную оценку **приверженности пациента к фоновой терапии** [427].

Значение приверженности («комплаенса») пациента к проводимой терапии играет важную роль при оценке эффективности данного варианта лечения, а значит и при решении вопроса о смене ЛС, а в случае ГИБТ - переключении. Например, в КИ по меполизумабу у пациентов с хорошей приверженностью к иГКС наблюдалось большее снижение дозы сГКС и частоты обострений, чем у пациентов с плохой приверженностью к иГКС [64, 622, 404].

Не менее важным сектором решения вопроса о переключении БП является оценка коморбидных заболеваний [188]. Как, например, АР, так и ХПРС, которые не только часто сопутствуют БА и ассоциируются с воспалением дыхательных путей второго типа, но и имеют критерии тяжелого течения [292, 377, 655].

При назначении ГИБТ тБА необходимо включать «излечимые цели» для коморбидных состояний [38]. Например, высокая эффективность дупилумаба у пациентов с тБА и ХПРС [147,

298], достижения контроля симптомов меполизумабом у пациентов с БА и эозинофильным средним отитом [191]. Омализумаб эффективен при наличии ХСК, а дупилумаб показал благоприятный эффект при лечении АтД [246, 481].

Косвенное не прямое сравнение между дупилумабом и бенрализумабом продемонстрировало значительное снижение ежегодной частоты обострений БА в группе дупилумаба по сравнению с бенрализумабом [83], но сетевой метаанализ не показал значительного превосходства между БП [455].

Недавнее предложение о дополнительной терапии вторым БП у пациентов, не достигших контроля БА на первом МАТ, пока практически не доступна для реализации. В своем КИ Akaba T [et al.] изучили клинические характеристики и результаты лечения 20 пациентов с тБА, получавших лечение более чем одним БП. Поскольку было оценено только 20 пациентов, получавших несколько БП препаратов, то сделать однозначные выводы об эффективности и безопасности, включая долгосрочные эффекты, представлялось достаточно сложным. Совместное использование двух БП может иметь экономические ограничения, поскольку не покрывается страховыми компаниями или системами здравоохранения [188].

Таким образом, в настоящее время не существует определенных правил для выбора "наиболее подходящего" БП для первоначального курса ГИБТ, а также специальных рекомендаций с учетом предиктивных моделей ответа на терапию и его сроков в зависимости от определенных инициальных целей. Ввиду высокой гетерогенности заболевания и значительной тождественности в показаниях по назначению молекул ГИБТ подчеркивается целесообразность определения фенотипов заболевания с учетом индивидуальных характеристик и особенностей сопутствующего фона для более точного понимания портретов пациентов, которые получают наибольшую пользу от конкретного МАТ [148, 697].

## **1.2 Роль генно-инженерных биологических препаратов в системной терапии атопического дерматита**

Персонализированная медицина при АтД по сравнению с другими аллергическими заболеваниями, все еще находится на ранней стадии внедрения. Несмотря на высокую степень гетерогенности, АтД до недавнего времени рассматривался как единое заболевание с «универсальным» («one-size-fits-all») подходом к терапии [171, 195, 150]. С появлением нового класса ГИБТ аллергических патологий [118] дупилумаб был первым БП, лицензированным для лечения АтД [247]. Терапевтическая парадигма АтД сместилась с универсальной на конкретное целевое лечение (treat-to target) [676], а с учетом наличия других системных подходов и вариабельности ответов на ГИБТ к поиску так называемых излечимых целей или признаков («treatable traits») у каждого отдельно взятого пациента с АтД [301].

Недавно опубликованные экспертные рекомендации концепции определения целей терапии устанавливают новый подход к ведению АтД, включающий совместное принятие решений пациентом и врачом и концепцию минимальной активности заболевания (MDA). Консенсус ( $\geq 70\%$  согласия) был достигнут для всех рекомендаций в 1-м раунде голосования; сильный консенсус ( $\geq 90\%$  согласия) был достигнут для 30/34 рекомендаций. В рамках подхода ANHEAD пациенты выбирают наиболее беспокоящий их признак АтД; врач выбирает соответствующую меру тяжести по данным пациента и объективную меру тяжести. Цели лечения выбираются из списка «умеренных» и «оптимальных» целей, а достижение «оптимальных» целей определяется как MDA [200].

**Атопический дерматит (АтД)** - распространенное системное мультифакториальное (гетерогенное) генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи со сложной патобиологией фенотипирования, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением, зудом, нарушением сна [118, 545]. АтД тесно взаимосвязан с аллергическими сопутствующими заболеваниями, хроническими состояниями другого генеза с иммуномодулирующим воздействием, например, сахарный диабет, ожирение, и психиатрическими расстройствами [714, 3, 295]. По оценкам Всемирной организации по аллергии (WAO) в развитых странах, заболевание поражает 10–30 % детского населения и 2–10 % взрослого, при этом начало заболевания приходится на первые 6 месяцев жизни у 45 % больных детей и в 60% случаев в течение первого года жизни [407, 466]. Большинство КИ по изучению заболеваемости АтД в 21 веке проводилось преимущественно в Европе и США, за исключением когорт взрослых пациентов с АтД, которые отдельно не анализировались [523]. АтД в 60-70% дебютирует преимущественно в младенчестве и может сохраняться в зрелом возрасте, дебют во взрослом возрасте встречается в 20-25% всех случаев АтД [407, 111, 699, 58]. Примерно каждый четвертый ребенок с диагнозом АтД продолжают болеть во взрослом возрасте, либо в виде непрерывного или рецидивирующего заболевания. В 75% случаев у пациентов с ранним дебютом АтД отмечается спонтанная ремиссия с возобновлением по достижению подросткового возраста [635]. Умеренно тяжелая и тяжелая формы заболевания встречаются у половины взрослых (в среднем 54% с диапазоном 42–73%) и трети детей (33%) [291]. По другим источникам: доля АтД с легким течением колеблется в пределах от 25% до 49,4%, умеренно тяжелого от 36% до 46,9%, тяжелые формы заболевания распространены в более широком диапазоне, а именно от 14,6% до 34,1% [394].

Когорты пациентов с умеренно тяжелым и тяжелым АтД, резистентные к стандартной терапии, являются серьезной медико-социальной проблемой, что требует разработки новых диагностических, терапевтических и профилактических подходов [118]. В этом контексте



касательно АтД термины «гетерогенность» и «системность» являются наиболее часто используемыми в клинических и фундаментальных библиографических источниках [28].

**Гетерогенность АтД** определяется неоднородностью по клинической картине, ответам на лечение, траекториями развития болезни, спектром сопутствующих заболеваний, иммунной дисрегуляцией, биомаркеров в коже и периферической крови [663, 184]. В настоящее время не существует единого мнения о критериях определения фенотипов АтД [237]. Наименее изучена концепция фенотипирования АтД у взрослых пациентов [184].

Систематический библиографический обзор Bosma AL et al. подчеркивает неоднородность и апорию, существующие в настоящее время в фенотипировании популяции больных АтД [183]. В настоящее время нет единого мнения о том, как следует определять эти фенотипы АтД, и неизвестна потенциальная роль фенотипов в их дальнейшей роли в диагностике и тактике ведения пациентов, поэтому авторы определили несколько изучаемых кластеров, различающихся по специфическому признаку:

- ✓ фенотип АтД определяется тяжестью заболевания (например, легкая, умеренно-тяжелая, тяжелая).
- ✓ фенотип АтД определяется траекторией развития заболевания (например, ранний дебют, поздний дебют).
- ✓ фенотип АтД определяется морфологическими признаками (т.е. на основании результатов физикального обследования (например, флексулярная экзема);
- ✓ фенотип АтД определяется наличием (в анамнезе) герпетической экземы.

В названных четырех фенотипических группах в дальнейшем могут изучаться сопутствующие характеристики [343].

Исторически попытки классифицировать и охарактеризовать отдельные подгруппы АтД проводились в соответствии с клиническими особенностями и/или широко используемыми **биомаркерами**. Эти параметры включали фенотип (клинические проявления), состояние кожного барьера, уровень tIgE в сыворотке крови, сопутствующие заболевания, этническую принадлежность, возраст, пол и характер течения заболевания [183], [663].

Предложенная ранее «классическая» классификация, в соответствии с которой АтД подразделяют на экзогенный – **IgE-зависимый**, и эндогенный – **IgE-независимый варианты**, основана на определении наличия или отсутствия причинно-значимой сенсibilизации и не может полностью отразить разнообразия фенотипов АтД [390]. Уровни tIgE и sIgE в сыворотке крови могут быть клинически информативными. В среднем, причинно-значимые варианты сенсibilизации к пищевым и аэроаллергенам выявляются примерно у 85% пациентов с АтД [632]: при экзогенном АтД наблюдается потеря целостности эпидермального барьера, что облегчает проникновение антигенов в кожу с последующей активацией Th2-опосредованного

воспаления. Однако не все пациенты реализуют IgE-зависимый вариант: это состояние известно как эндогенный АтД. В дополнение к Т2 паттерну воспаления, в процесс вовлечены альтернативные Th1 и Th17 механизмы [663]. Распределение данных подтипов составляет примерно 80% к экзогенному фенотипу с повышенным уровнем IgE, а 20% - к внутреннему фенотипу с нормальным уровнем IgE [115]. Данная классификация не является эталоном для стратификации на подгруппы, так как IgE не является специфическим маркером, может быть повышен при других заболеваниях, таких как паразитарные инфекции, аутоиммунные или онкологические состояния [527].

**ЭозК** играют важную роль в патогенезе АтД, особенно в генезе зуда и аутоиммунного ответа [598, 362, 650]. Однако повышенное количество ЭозК не является прогностическим признаком тяжести АтД при отсутствии кожных проявлений. Показатели Эоз неспецифичны ни в крови, ни в коже, поскольку они могут быть повышены и при других заболеваниях, таких как буллезный пемфигоид [118].

Как уже было сказано выше, IgE является «сторонним наблюдателем» в патогенезе АтД, а не мишенью ГИБТ [493, 480, 575]. Аналогично периостин является биомаркером, не имеющим последовательной связи с тяжестью течения АтД [341]. Периостин участвует в патогенезе АтД и в некоторых КИ предлагался в качестве потенциального биомаркера АтД, но доказательств корреляции с тяжестью заболевания пока недостаточно [508, 698].

**Данные о корреляции «цитокина зуда» IL-31** с тяжестью заболевания АтД также носят противоречивый характер [413, 213], и приводится все больше доказательств отсутствия такой взаимосвязи [363, 97, 285, 680].

Сильный зуд является характерной особенностью АтД и тесно связан с активностью заболевания. IL-4 и IL-13 способствуют развитию нейрогенного зуда, действуя непосредственно на пруритогенные сенсорные нейроны [572, 432, 365] через взаимодействие с IL-31 [382, 716, 614], с присоединившейся вторичной инфекцией и поливалентной сенсibilизацией к бактериальным и/или грибковым аллергенам на фоне резистентности к базисной терапии. В патогенезе АтД IL-31, являясь Т2-цитокином, индуцирует экспрессию других воспалительных молекул, вызывающих дефекты барьера, например, снижение уровня филагтрина, и эксклюзивно ответственен за индуцирование реакции зуда [282, 679, 551].

Интерлейкин (**IL**)-**31** — это цитокин с четырехспиральным пучком, тесно связанный с семейством цитокинов IL-6 [385], и единственный известный лиганд для IL-31 рецептора альфа (IL-31RA) [129, 364]. Взаимодействие IL-31/IL-31RA инициирует сигнальную трансдукцию, приводящую к экспрессии нескольких провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые играют решающую роль в воспалительных заболеваниях, связанных с Th2 цитокинами, включая IL-4 и IL-13, включая воспалительные заболевания кожи, такие как АтД и нодулярное пруриго,

[364, 386, 458], а также воспалительные заболевания кишечника [458, 386] гиперчувствительность дыхательных путей, например, БА [386, 587, 531].

Варианты и полиморфизмы генома IL-31 связаны с развитием как атопии, так и «неатопии» при АтД и БА [531]. Путь IL-31 в первую очередь стимулируется Th2-клетками через путь IL-4 - в частности, когда IL-4 взаимодействует с IL-33, IL-31 секретируется далее вниз по каскаду как часть 2-го типа иммунного ответа [354, 341].

CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки также реагируют на воспалительные стимулы, такие как аллергены и патогены, вырабатывая IL-31 для стимуляции ЭозК [587]. Когда рецептор IL-31 (IL-31RA) активируется на Эоз, это вызывает секрецию многочисленных воспалительных цитокинов и хемокинов - в том числе IL-6, IL-8, IL-16, IL-32, CXCL1, CXCL8, CCL18, а также нескольких матриксных металлопротеиназ – способствуя распространенному воспалению и ремоделированию поверхности кожи [61].

Тучные клетки вырабатывают IL-31 после активации под действием IgE, способствуя возникновению связанных с его экспрессией аллергических симптомов, прежде всего зуда [89]. IL-31 также влияет на дифференцировку кератиноцитов, подобно IL-4 и IL-13. Лечение антителами против рецептора IL-31 альфа (IL-31RA) клинически улучшает зуд, что впоследствии способствует ослаблению активности заболевания АтД. Эпидермальные клетки Лангерганса и дермальные дендритные клетки, полученные из клеток костного мозга, играют важную роль в патогенезе АтД. Клетки Лангерганса и дендритные клетки продуцируют Ccl 17 и Ccl 22, которые как хемоаттрактанты привлекают Th2-клетки, что приводит к развитию АтД. В ряде КИ сообщалось, что взаимодействие IL-31/IL-31RA опосредует активацию STAT1/3/5 и MAP-киназы [384, 402]. На основании данных о том, что активация STAT1 индуцирует CCL 17 и CCL 22 в культуре кератиноцитов человека [173], и ингибирование активации MAP-киназы снижает продукцию CCL 17 и CCL 22 в культуре кератиноцитов человека [444], трансдукция сигналов по нескольким путям, таким как STAT1/3 и MAP-киназа, индуцированная взаимодействием IL-31/IL-31RA, может быть вовлечена в усиление продукции Ccl 17 и Ccl 22 при стимуляции IL-31. Однако для подтверждения этого необходимы дальнейшие КИ [366].

Наибольшие доказательства надежной корреляции с клинической тяжестью АтД, как на исходном уровне, так и во время терапии в настоящее время имеет хемокин C-C мотив лиганд 17/тимус и хемокин, регулируемый активацией хемоаттрактанта TH2 клеток (chemokine C-C motif ligand 17/thymus and activation-regulated chemokine, а chemoattractant of TH2 cells, сокращенно CCL17/TARC), открытый в 1996 г. Imai et al [454], но в рутинной клинической практике его применение ограничено [551]. CCL17/TARC применяется в клинической практике в основном в Японии, где признан наиболее изученным биомаркером для мониторинга эффективности лечения АтД чувствительным к колебаниям клинических симптомов [413].

CCL17/TARC экспрессируется в тимусе и является членом семейства хемокинов TH2. Размер тимуса также коррелирует с активностью течения АтД, а тимэктомия может снижать риск болезни АтД [706].

В очагах поражения кожи при АтД CCL17/TARC экспрессируется на кератиноцитах в эпидермисе, эндотелиальных клетках сосудов, Т-клетках и дендритных клетках [367]. Нормальный уровень CCL17/TARC в сыворотке у здоровых взрослых составляет менее 450 пг/мл; его уровень у здоровых детей различается в зависимости от возраста [476]. Ряд КИ подтвердили высокую корреляцию между тяжестью АтД и уровнями CCL17/TARC в сыворотке у детей [373, 354]. Повышенные уровни CCL17/TARC в пуповинной крови могут служить предикторами дебюта АтД в младенчестве [61]. Сообщения о корреляции между уровнями CCL17/TARC в коже и клинической тяжестью немногочисленны [89]. Мониторинг уровней CCL17/TARC в сыворотке также можно использовать в качестве инструмента, улучшающего соблюдение пациентами режимов лечения [384]. Тенденции к снижению с сохраняющимися относительно высокими уровнями CCL17/TARC в сыворотке мотивирует пациентов на продолжение терапии. CCL17/TARC также надежен для оценки латентного/субклинического, но активного воспаления, связанного с АтД, а высокие уровни CCL17/TARC могут прогнозировать частые рецидивы АтД даже после клинического разрешения, когда может быть рекомендовано продолжение проактивного лечения [402].

CCL17/TARC как биомаркер АтД имеет ограничения. Повышенный уровень CCL17/TARC в сыворотке крови не является специфичным для АтД, а также может быть обнаружен при буллезном пемфигоиде, чесотке, полиморфной почесухе, кожной Т-клеточной лимфоме, лекарственной сыпи, пустулезном дерматозе и других кожных заболеваниях [173, 444], а также при гиперэозинофильном синдроме, лимфоме Ходжкина и других заболеваниях [366].

Таким, образом, существенной проблемой для клиницистов, лечащих пациентов с тяжелым АтД, является то, что в настоящее время ни один биомаркер не валидирован для оценки тяжести заболевания. **Специфических сывороточных маркеров для диагностики, прогноза и оценки течения АтД в условиях реальной клинической практики не существует** [150, 421].

Субъективный компонент при описании кожного процесса АтД значительно усложняет верификацию диагноза, затрудняет определение степени тяжести заболевания и оценку ответа на проводимую терапию на этапах динамического наблюдения [118].

Диагноз АтД устанавливается на основании одного из нескольких критериев, включая критерии «Hanifin – Rajka» [235, 554]. Однако названные критерии АтД не были валидированы и не сравнивались с другими диагностическими критериями. Тяжелая форма АтД устанавливается на основании вовлечения 10% поверхности кожного покрова и выше независимо от площади поверхности тела, индивидуально расположенных очагов поражения с тяжелыми проявлениями,

вовлечением открытых участков тела с тяжелыми симптомами, участков кожного покрова, имеющих важное функциональное значение (например, шеи, лица, гениталий, ладони и/или подошвы), и значительного ухудшения КЖ [400]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) предписывает использовать термины "Умеренное" или "тяжелое" течение АтД как обязательные характеристики первичной диагностики [275].

Для пациентов с резистентностью к стандартным методам лечения особенно актуальна разработка комплексного подхода с фокусом на валидизированные инструменты контроля, внедрение и выделение клинико-лабораторных характеристик, мультиморбидного фона, определяющих отдельные фенотипы тяжелых форм заболевания [118].

Для определения тяжести АтД используется ряд различных балльных систем, например, SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), Eczema Area and Severity Index (EASI)). Наиболее часто используется SCORAD. Применение одной и той же системы оценок в разных КИ не предусматривает стандартизации критериев, по которым проводится разграничение между легкой, умеренной и тяжелой формами АтД. Например, в КИ легкая степень АтД определялась как SCORAD в диапазоне от <15 до <37 баллов [116, 701]. Порог тяжелого АтД варьировал от >25 до >50 баллов. Во многих статьях не приводятся дополнительные сведения об основаниях для определения степени тяжести [584]. Согласно клиническим рекомендациям по АтД МЗ РФ тяжелое течение по SCORAD констатируется при значении индекса >50 баллов [4].

Чаще всего терапия АтД не основывается на фенотипах, которые могли бы отражать потенциально значимые различия в характеристиках между пациентами, за исключением степени тяжести. Теоретически эти различия в фенотипах могут быть связаны с различиями в результатах лечения. В контексте персонализированной медицины может быть интересна стратификация по фенотипу, позволяющая выяснить, какие пациенты лучше всего реагируют на те или иные методы лечения и в какие сроки [28, 237]. В настоящее время проводятся КИ разного уровня по выделению тяжелых фенотипов АтД. Елисютина с соавторами описала фенотип крайне тяжелого течения АтД, который характеризуется продолжительным рецидивирующим течением АтД, ранним началом с преобладанием появления первых симптомов на первом году жизни [28].

Полученные признаки сопоставимы с данными других публикаций [532]. Роль присоединившейся **вторичной инфекции и поливалентной сенсibilизации к бактериальным или грибковым аллергенам** на фоне резистентности к базисной терапии при тяжелом течении АтД в настоящее время активно изучается. Выявлена корреляция между наличием сенсibilизации к грибковым аллергенам *Malassezia* и тяжестью течения АтД [330, 113, 453]. Пациенты с АтД, колонизированные *S. aureus*, имеют более высокие уровни биомаркеров Т2 воспаления, включая Эоз, IgE, CCL17/TARC и CCL26/эотаксин-3 и лактатдегидрогеназу,

наряду с более тяжелыми клиническими параметрами, включая все показатели тяжести, барьерные дисфункцию (через трансэпидермальную потерю воды) и выраженную сенсибилизацию к аллергенам [504].

Таким образом, не только гетерогенность, но и **системный характер АтД** все более очевиден, поскольку воспалительные изменения могут быть измерены в крови [591]. Умеренно-тяжелая и тяжелая формы АтД рассматриваются как системное заболевание с увеличением Т-клеток и В-клеток в сосудистом русле, а также в тканях кожи [573, 687, 158]. У взрослых пациентов хроническое течение АтД часто длится десятилетиями, и характеризуется сложной иммунной средой со смещением в сторону Th2, иногда на фоне активации Th22, Th17 и Th15 [706]. Несколько КИ с применением проточной цитометрии показали увеличение количества активированных Т-клеток крови пациентов с АтД умеренной и тяжелой степени по сравнению с контрольной группой или пациентами с псориазом со сравнимой степенью тяжести заболевания [579, 592].

Несколько биомаркеров сыворотки крови, коррелирующие с исходным уровнем тяжести АтД и/или терапевтическим ответом являются еще одним аргументом для подтверждения системности АтД. К ним относятся показатели Th2, такие как IL-13, IL-31, CCL17, CCL22, CCL13, продукты, связанные с Th22 (IL-22), маркеры, связанные с Th1 (CXCL10, IFN- $\gamma$ ), Е-селектин, IL-16, IL-18, IgE и катионный белок Эоз (ECP) [591, 687, 310]. Локальные биомаркеры непораженных участков показывают еще более высокую корреляцию с тяжестью заболевания по сравнению с биомаркерами в активно вовлеченном кожном лоскуте [310, 468], что также указывает на системный характер АтД, а не на заболевание, при котором воспаление сосредоточено только локально [376]. Полиморфизмы генов IL-4 [367, 476] и IL-13 [199, 106], как в промоторных областях генов, так и в транскриптах рецепторов, связаны с предрасположенностью к развитию АтД у детей, у взрослых и представителей разных этнических групп. IL-4 способствует дифференцировке наивных Т-клеток в Th2-клетки [719]. После этого Th2-клетки высвобождают несколько воспалительных ключевых цитокинов (т.е. IL-4, IL-13, IL-5 и IL-9), которые имеют решающее значение для привлечения эозинофилов и тучных клеток, а также для стимуляции активности В-клеток [642, 595].

Тучные клетки и базофилы активируются как IL-4, так и IL-13 для высвобождения воспалительных, аллергических медиаторов. IL-4, и IL-13 участвуют в переключении класса IgM, стимулируя синтез IgE, что способствует развитию аллергической симптоматики АтД [595]. IL-4 и IL-13 имеют решающее значение для долгосрочной «поддержки» Th2 клеток в продолжении синтеза ключевых Th2 цитокинов, таких как IL-5, и хемокинов [242]. Цитокины IL-4 и IL-13 способствуют снижению уровня филагтрина и лорикрина, важнейших белков, экспрессируемых в кожном барьере [618], нарушая структуру кожи, способность барьера защищать от патогенов и

аллергенов, а также способность поддерживать адекватное **количество влаги на** поверхности кожи [76]. IL-4 и IL-13 действуют на кератиноциты в эпидермисе, вызывая гиперплазию, а также ослабление клеточной дифференцировки, препятствуя полному созреванию [103]. IL-13 также снижает экспрессию кожного барьера белков и липидов через его воздействие на кератиноциты, опосредованное через экспрессию ММП-9 [143, 618].

Таким образом, IL-4 и IL-13 способствуют уязвимости кожи при АтД к патогенам, снижая выработку антимикробных пептидов, в результате чего кожа становится более подверженной инфильтрации чужеродными инфекционными агентами [610].

Основной **патогенетической ролью IL-13, отличной от IL-4 при АтД** является его способность воздействовать на дермальные фибробласты [143, 136, 117]. IL-13 увеличивает производство коллагена и фиброза, что приводит к ремоделированию кожи и лихенификации. Этот процесс опосредован снижением регуляции ММП-13, которая уменьшает деградацию коллагена, что приводит к фиброзу и утолщению дермы, характерные для лихенифицированных поражений АтД [98]. Будучи системным воспалительным заболеванием, АтД взрослых связан с иммуноаллергическими и метаболическими **сопутствующими заболеваниями**, механизмы влияния которых недостаточно установлены [76]. Существует растущий список потенциальных сопутствующих заболеваний, который предполагает, что пациентов следует лечить с **применением междисциплинарного подхода** [119, 588].

Причинные механизмы, лежащие в основе АтД и связанных с ним сопутствующих заболеваний, в значительной степени неизвестны, но многие из этих состояний напрямую связаны с возрастом пациента, хроническим течением или неадекватным контролем заболевания [203, 118]. У **пожилых пациентов** ( $\geq 61$  года) с АтД определяется относительное снижение биомаркеров ТН 2 /ТН 22 с параллельным увеличением биомаркеров ТН 1 /ТН 17 и менее выраженным дефектом барьера [710]. Поэтому расширение спектра сенсibilизации характерно для молодого возраста. АтД с ранним дебютом в младенческом возрасте на молекулярном уровне подобен псориазу с относительно доминирующим каскадом Th17 в соответствии с экстензерным распределением поражений в этой возрастной группе, напоминающим таковое при псориазе [545, 710].

Поступательное линейное прогрессирование симптомов (атопический марш) не отражает гетерогенности аллергических фенотипов [112]. Подробно концепции мульти и коморбидности аллергических заболеваний описаны во вступлении к данному обзору. Связь между АтД и другими atopическими и аллергическими состояниями признавалась на протяжении десятилетий, что иногда способствует фенотипической диагностике АтД [120]. Совокупная распространенность БА у взрослых с АтД колеблется от 22% до 27,5%, но со значительной

гетерогенностью между КИ. Вероятность развития БА у взрослых пациентов с АтД в 3 раза выше по сравнению с населением в целом [103, 76, 122].

Более тяжелая форма АтД, по-видимому, имеет более сильную связь с БА, чем легкая или умеренная формы АтД. В поперечном популяционном опросе у пациентов с тяжелой формой АтД, определяемой по шкале оценки экземы, ориентированной на пациента, относительный риск развития БА составлял 2,38 (95% ДИ, 1,91–2,85) по сравнению с участниками без АтД, при этом при легкой формой АтД отмечался умеренный риск (отношение рисков [ОР] 1,94; 95% ДИ 1,66–2,21) и легкая форма АД (ОР 1,34; 95% ДИ 1,12–1,56) [103].

Таргетная биологическая терапия, эффективна как при тяжелой форме АтД, так и при БА, например, дупилумаб оказывает положительное терапевтическое влияние на оба заболевания [244, 681]. АтД у взрослых связан с пищевой аллергией, но её распространённость ограничена неоднозначностью результатов КИ и в среднем составляет 11 %. Эта неоднородность связана с разными определениями пищевой аллергии, продуктами питания, дизайном дневников пациентов и формулировками врачебных диагнозов. Аналогично БА, существует связь между тяжестью течения АтД и IgE-обусловленной пищевой аллергией. Вероятность наличия пищевой аллергии по сравнению с общей популяцией наиболее высока при тяжёлом течении АтД (ОР 8,49; 95% ДИ 5,44–11,54) [160].

Хотя связь АР с АтД не так широко изучена, как связь АтД с БА, он является признанным распространенным сопутствующим заболеванием БА и компонентом некоторых диагностических критериев АтД [342]. **Аллергический кератоконъюнктивит (АКК)** — еще одно сопутствующее заболевание АтД, характеризующееся покраснением, зудом глаз, чувством жжения, болью в глазах или светобоязнью. АКК представляет собой неинфекционное воспалительное заболевание, поражающее роговицу и конъюнктиву и встречающееся примерно у 25-42% пациентов с АтД [591, 136]. Бактерии, колонизирующие кожу век и конъюнктивальные своды, у больных АтД более многочисленны, чем в здоровой когорте. Наиболее часто выявляемым возбудителем у пациентов с АтД является золотистый стафилококк (67%) [122, 644, 618, 675].

**Сопутствующие заболевания**, такие как артериальная гипертензия или диабет, ожирение и другие могут влиять на выбор терапии у взрослых пациентов с умеренной или тяжелой формой АтД [591]. Как острый, так и хронический стресс усугубляют симптомы АтД за счет изменения иннервации кожи и повышения тонуса симпатической нервной системы [528]. Связь между аллергическими заболеваниями и психическими расстройствами, такими как депрессия, тревога неоднократно подтверждалась многими исследованиями [591].

Сравнительно недавно появились данные, что АтД связан с **кардиометаболическими рисками** как у взрослых, так и у детей. По сравнению с другими хроническими воспалительными



заболеваниями кожи, такими как псориаз, риск сердечно-сосудистых заболеваний при АтД значительно ниже, хотя этот вопрос остается спорным [372].

Связь между АтД и **диабетом 2 типа**, вероятно, является многофакторной и, возможно, объясняется генетической предрасположенностью. Связующими факторами могут быть терапия, связанная с АтД, включая ГКС, стиль жизни и системное латентное воспаление [65]. Напротив, дети с диагнозом СД 1 типа менее склонны к развитию АтД по сравнению с контрольной группой [120].

**Ожирение** часто сочетается с АтД как у детей, так и у взрослых. Такую связь можно интерпретировать тремя способами: ожирение вызывает АтД, обеспечивая хронический воспалительный статус; ожирение может влиять на половые гормоны, повышая концентрацию 17-β-эстрадиола в плазме, а эстрогены обладают провоспалительными свойствами; или неправильное питание или малоподвижный образ жизни могут привести к обоим заболеваниям [717, 589]. Поперечное исследование 116 816 пациентов из Израиля показало, что метаболический синдром менее распространен у людей с АтД, тогда как другое КИ из Кореи выявило эту связь только у женщин. Женщины более склонны к тяжелой аллергии, поскольку известно, что эстроген усиливает активность эозинофилов и подавляет выработку кортизола [114].

Связь между **онкологическими заболеваниями** и АтД остается спорной. Связь между аллергией и онкологическими заболеваниями основана на четырех гипотезах: хроническое воспаление, дефектный Т-хелпер 2, искажающий иммунологический мониторинг и профилактику [290]. Karim A.F [et al.] показали, что аллергические заболевания снижают риск развития рака кожи [617]. Не было обнаружено связи между АтД и раком головного мозга, поджелудочной железы и мочевого пузыря [224].

Синдром раздраженного кишечника, функциональное желудочно-кишечное расстройство, характеризующееся хронической или периодической болью в животе, спазмами, газами, вздутием живота и диареей/запором, чаще встречается у пациентов с АтД, чем у здоровых людей. Kaşay İslamoğlu [et al.] объясняют эти симптомы воспалительными реакциями, ключевыми факторами патогенеза обоих заболеваний. В отличие от детей с АтД у взрослых пациентов с АтД отмечается повышенный риск развития целиакии [391].

Роль кишечной **микробиоты** в развитии и тяжести симптомов АтД остается неясной. Однако было высказано предположение, что пробиотики могут приводить к индукции регуляторных Т-клеток наряду с подавлением регуляторных цитокинов IL-10 и TGF-β [326].

Системное лечение антибиотиками увеличивает риск АтД, возможно, из-за изменений в кишечной микробиоте [241]. Более 90% всех микроорганизмов человека находятся в толстой кишке. Развитию кожных изменений может способствовать не только разнообразие микробиома

кишечника, но и специфические взаимодействия между микробиомом кишечника, иммунной системой и хозяином [450].

АтД связан с кожными **бактериальными инфекциями** и более тяжелыми формами **кожных вирусных инфекций**. Взрослые пациенты с АтД и дети с АтД имеют высокую вероятность развития рожи, импетиго, карбункула/фурункула, целлюлита, метициллин-резистентных и метициллин-чувствительных инфекций золотистого стафилококка, простого герпеса, контагиозного моллюска, вируса папилломы человека, вируса опоясывающего лишая, дерматофитоза и кандидоза кожи/ногтей [640]. Клинические признаки, указывающие на вторичную бактериальную инфекцию кожи, включают обширное поражение кожи, мокнутие, образование корок или асимметричные поражения [329].

**Malassesia spp.** часто встречается у пациентов с АтД, при этом уровень сенсibilизации особенно выше в случаях поражения головы и шеи. В некоторых недавних КИ изучалась возможная корреляция между IgE-опосредованной сенсibilизацией к *Malassesia spp.* и тяжести заболевания. Эта корреляция, чаще встречается у взрослых [653].

Таким образом, КИ сопутствующих заболеваний, связанных с АтД, в основном носят эпидемиологический характер. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что скрининг коморбидных состояний, связанных с АтД, улучшает результаты лечения пациентов. Для доказательства связи с АтД необходимы КИ скрининга или лечения этих сопутствующих заболеваний среди взрослых с АтД в более расширенном варианте по сравнению с тем, что рекомендовано в общей популяции [550]. В настоящее время проводятся КИ по скринингу пищевой аллергии у детей с АтД, но подобных КИ у взрослых пока не предпринято [612]. Американская академия дерматологии в своем руководстве по сопутствующим заболеваниям рекомендует инициировать систематические КИ по изучению механизмов, лежащих в основе сопутствующих заболеваний, а также необходимости скрининга или лечения депрессии, сердечно-сосудистых заболеваний или риска переломов у пациентов с АтД [76].

Для взрослых с АтД средней и тяжелой степени, которые не реагируют адекватно на местное лечение или фототерапию или на лечение короткими курсами сГКС, в качестве промежуточной терапии [220], альтернативными вариантами лечения являются традиционные системные иммуносупрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин, микофенолат, азатиоприн [337], но они клинически рекомендуются для подгруппы пациентов с рефрактерной или тяжелой формой АтД [689]. Однако руководства не рекомендуют длительное использование этих ЛС из-за возможности кумулятивной токсичности [163].

**Системная терапия** является важной терапевтической стратегией для пациентов с АтД средней и тяжелой степени, если он недостаточно контролируется местной терапией. Хотя в руководствах перечислены варианты лечения на основе тяжести/активности заболевания, они не

содержат рекомендаций относительно порядка лечения или цели лечения, а критерии оценки успеха лечения в настоящее время четко не определены [676]. Принятие решения о выборе лечения и оценке его пользы для отдельных пациентов может быть сложным и часто субъективным, и пациенты могут не получать оптимального лечения, необходимого для контроля заболевания [676].

Определение пациентов – кандидатов для системной терапии, включая БП, обсуждалось в нескольких публикациях [118, 301]. Международная группа экспертов использовала дельфийский подход к решению ряда ключевых вопросов, включая определение умеренной и тяжелой формы АтД, а также неудачи лечения, и рекомендации по проведению ГИБТ дупилумабом в качестве первой линии системной терапии [676].

Пациентам с неконтролируемым АтД все чаще в качестве интенсификации терапии назначают одобренные для АтД системные БП, такие как дупилумаб и тралокинумаб или ингибиторы JAK (аброцитиниб, барицитиниб и упадацитиниб) [170, 672].

Гетерогенная природа патофизиологии АтД **не всегда способствует высокому уровню ответа на БП** у всех пациентов, как было показано на примере псориаза при ГИБТ с нацеленностью на IL-17/IL-23 [660]. В 2017 году FDA одобрило Дупилумаб для лечения умеренной и тяжелой формы АтД у взрослых, а позже он был одобрен для лечения подростков и детей [247]. Дупилумаб является первым биологическим агентом, одобренным Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) и Европейское Медицинское Агентство по лечению АтД от умеренной до тяжелой степени [251]. С 2020 года **Дупиксент® (дупилумаб)** одобрен в Российской Федерации для лечения среднетяжелого и тяжелого АтД у пациентов 12 лет и старше [670].

Эффективность и безопасность дупилумаба была продемонстрирована как в КИ, так и в реальных клинических условиях [252, 539, 542, 267]. В обзоре публикаций данных реальной клинической практики процент пациентов с АтД, достигших уровня EASI75 (т.е. улучшение выраженности экземы на 75% по индексу площади и тяжести экземы), составил около 70% в течение 40 недель. Это соответствует показателю эффективности 65% в 52-недельном исследовании 3-й фазы Liberty AD Chronos, в котором было разрешено применение тГКС. В этом же КИ (Liberty AD Chronos) представление о вероятном неадекватном ответе на дупилумаб дают применение EASI50, где 80% пациентов достигли успеха в лечении, но у 20% когорты состояние не улучшилось более чем на 50% по сравнению с исходным уровнем тяжести [426, 398].

Wu J.J. [et al.] на основе данных о страховых случаях проанализировали пациентов с АтД, которые не ответили на дупилумаб. Основная цель этого КИ заключалась в оценке факторов риска, которые ассоциируются с такими «неответчиками» [541]. Используя ML и базу данных «Optum Market Clarity», они выбрали 419 пациентов в возрасте 12 лет и старше, у которых было

не менее 2 патогномичных диагностических признаков АтД и не менее 2 заявлений на приобретение дупилумаба в течение 2 лет (2017–2019 гг.). Пациенты имели не менее 6 месяцев непрерывного наблюдения до и после первого обращения за дупилумабом. Показатели отсутствия ответа на терапию относились к одной или нескольким из следующих категорий: (1) прекращение приема дупилумаба в течение не менее 60 дней; (2) добавление системного иммунодепрессанта, такого как циклоспорин, метотрексат, пероральный ГКС или фототерапия; (3) использование высокопатентных ГКС (класс I или II), которые ранее не применялись; (4) госпитализация или посещение скорой помощи по поводу БА; (5) случай инфекции кожи. Из 419 пациентов 145 (35%) были признаны неответчиками на дупилумаб, поскольку у них наблюдался хотя бы один признак «неответа». Двадцать шесть пациентов (6%) имели более одного признака. Наиболее частой причиной «неответа» была отмена дупилумаба (68 из 419, 16%), затем применение системного иммунодепрессанта или фототерапии (46 из 419, 11%), кожная инфекция (36 из 419, 9%), добавление высоко потенцированных тГКС (25 из 419, 6%), а также госпитализация или посещение скорой помощи по поводу БА (6 из 419, 1,5%) [541].

К факторам риска относились возраст, пол, раса, этнические группы, географические регионы, индекс коморбидности по Куан-Чарлсону, психические расстройства, инфекции, посещения специалистов, тип страховки, ИМТ, длительность заболевания, респираторные заболевания и прием ЛС. Авторы обнаружили, что пациенты с АтД, у которых индекс коморбидности по шкале Кван-Чарлсона составлял 3–4 балла, или имелась потребность в приеме ибупрофена, в высокой степени ассоциировались с отсутствием ответа на дупилумаб. Применение ибупрофена обычно связано с кожными болями, что характерно для крайне тяжелого течения АтД [631].

Невзирая на то, что для выявления пациентов с АтД в электронных медицинских картах использовались валидированные алгоритмы, недостатком таких КИ является возможность ошибочного диагноза. Кроме того, тяжесть АтД не может быть определена с помощью только валидизированных показателей [504, 529]. Однако КИ подчеркивает необходимость дальнейшего определения понятия "неответа" на дупилумаб, так как появились несколько альтернативных методов лечения пациентов с умеренным и тяжелым АтД [541, 529]. Отказ от применения дупилумаба у пациентов с АтД может быть вызван различными причинами: побочными эффектами, такими как тяжелый конъюнктивит или дерматит лица и шеи, страхом перед инъекциями, ценой, доступностью или неадекватным ответом. Распространенность этих факторов зависит от популяции и регионов [418].

Следует ли использовать EASI50 или снизить критерий адекватного или неадекватного ответа на дупилумаб - эти вопросы предстоит решить в ходе будущих КИ в условиях реальной клинической практике. Поскольку индивидуальное восприятие ответа на терапию также

варьирует, для оценки частоты неадекватного ответа на лечение дупилумабом будут важны показатели, ориентированные на пациента [398].

В ретроспективном обсервационном КИ была проанализирована когорта из 96 пациентов с АтД, у которых отсутствовал или был снижен ответ на терапию дупилумабом [417, 397]. До начала лечения учитывались следующие факторы: семейный анамнез атопии, вес, потребление табака и алкоголя, последние два фактора в значительной степени были связаны с более высокой распространенностью АтД в группе с этими видами зависимостей [82]. Баллы SCORAD, шкала ВАШ, дерматологический индекс КЖ (DLQI) оценивали перед началом терапии, на 16 неделе и на 32 неделе лечения. «Неответчики» на дупилумаб определялись как не достигшие 50% улучшения по шкале SCORAD (SCORAD50) на 16 неделе, а поздний ответ регистрировался на 32 неделе по SCORAD50 [524]. В изучаемой когорте «неответчики» на дупилумаб реже имели семейный анамнез атопии и более низкий исходный уровень SCORAD и ВАШ. Лишь небольшая группа пациентов ( $n = 13$ , 14.9%) достигла показателя SCORAD75 на уровне 16 недели. Алкоголь и курение ассоциировались с более низкой реакцией на дупилумаб. Авторы пришли к выводу, что у некоторых пациентов ответ на дупилумаб проявляется с задержкой, и четыре месяца терапии могут быть слишком ранним сроком для оценки эффективности дупилумаба. Есть данные, что максимальная эффективность дупилумаба достигается на 24 неделе [318, 303, 542]. Клинически значимое улучшение DLQI на четыре пункта было связано с улучшением на 41,9% по шкале SCORAD. Это подтверждает, показатель SCORAD40 может быть полезным пороговым значением для отражения положительного влияния на КЖ пациентов, получающих лечение дупилумабом. Однако, ROC-кривая в описываемом КИ показала лишь умеренное соответствие между SCORAD и DLQI [303, 268].

В нескольких когортных КИ изучались предикторы раннего ответа на дупилумаб у пациентов с АтД. В одном из них сообщалось, что более молодой возраст, женский пол, более низкий исходный показатель EASI, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и tIgE были в значительной степени связаны с ранним ответом [671]. В другой публикации исходный уровень ЛДГ в сыворотке отрицательно коррелировал с процентным снижением показателя EASI через 3, 6 и 12 месяцев после начала приема дупилумаба, но не через 1 месяц [346].

Ferrucci [et al.] сообщили, что пациенты с АтД с ранним дебютом показали хороший ответ на лечение дупилумабом [196]. Исходное отсутствие АРК, аллергическая БА в анамнезе, более молодой возраст, исходный показатель PP-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale) и ранний дебют АтД были определены Nettis [et al.] как независимые предикторы ответа на дупилумаб [248]. Напротив, Fagnoli [et al.] не выявили прогностических маркеров ответа на 4 и 16 неделе [537]. В одном из КИ была рассмотрена роль специфических индексов воспаления, отношения

нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и соотношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), и индекса системного иммунного ответа, (SII)-IgE, как биомаркеров ответа на дупилумаб при АтД [154].

Прогностическая эффективность PLR и других производных индексов в отношении раннего ответа усиливалась при их сочетании с концентрацией tIgE в сыворотке крови, при этом максимальное значение AUC для комбинированного индекса системного иммунного воспаления (SII)-IgE составило 0,797 (95% ДИ = 0,677-0,884,  $p < 0,0001$ ). Был сделан вывод, что производные индексы воспаления, в частности SII-IgE, могут быть полезны для выявления ранних «ответчиков» на дупилумаб [154].

В ретроспективном КИ когорты из 818 взрослых пациентов с АтД средней и тяжелой степени, получавших дупилумаб в течение как минимум 16 недель, авторы ставили перед собой задачу по выявлению прогностических клинических и демографических факторов, влияющих на выбор пациентов интервала дозирования или отмены лечения дупилумабом. В исследуемой популяции расширение интервала дозирования или отмена лечения осуществлялись для уменьшения нагрузки на лечение и снижения затрат на БП у тех пациентов, у которых наблюдался длительный и устойчивый удовлетворительный ответ с течением времени. По мнению авторов выявление пациентов, которым было бы полезно увеличить интервал между дозами или прекратить лечение, имеет значение для снижения нетерапевтического воздействия ЛС, улучшения восприятия пациентами тяжести терапии и хронического течения заболевания, а также снижения прямых затрат на ГИБТ. Подгруппа пациентов, состоящая из 8,2% (67/818) случаев, прекратила лечение, сохранив терапевтический ответ, что соответствовало ранее опубликованным данным клинического опыта получения стойкого ответа после приостановки лечения дупилумабом [356].

Фенотипические характеристики группы пациентов с интервалом между дозами или отменой лечения по сравнению с группой стандартного режима дозирования были старше по возрасту на момент начала лечения, ( $51,4 \pm 21,0$  против  $44,7 \pm 0,9$ ,  $p = 0,0004$ ;  $31,5 \pm 27,9$  против  $23,9 \pm 26,5$ ,  $p = 0,0018$  соответственно), отличались наличием атопической коморбидности, (ОШ=1,59, 95%ДИ=1,06-2,38,  $p = 0,024$ ), кожными проявлениями узловой пруриго (ОШ=4,5, 95%ДИ=1,87-10,9,  $p = 0,001$ ), (ОШ=4,5, 95%ДИ=1,87-10,9,  $p = 0,001$ ), более поздним дебютом АтД. Начало лечения (ОШ = 1,82, 95% ДИ = 1,12–2,94,  $p = 0,015$ ) было подтверждено как самый сильный предиктор интервала между дозами или отмены лечения при сохранении эффективности ГИБТ [506].

Несмотря на хорошую переносимость **при применении дупилумаба** отмечаются различные **нежелательные явления** (НЯ) [253]. Основными зарегистрированными НЯ при АтД являются поражения глаз (в частности, конъюнктивит), кератит, блефарит, зуд и сухость глаз [67]. Патогенез этих НЯ остается спорным [256]. Большинство рандомизированных плацебо-

контролируемых КИ показали более высокую частоту конъюнктивита у пациентов с АтД, получавших дупилумаб (8,6–22,1%), по сравнению с плацебо (2,1–11,1%). При БА рандомизированные плацебо-контролируемые КИ дупилумаба показали лишь низкую частоту проявлений конъюнктивита (0–1,7%), сравнимую с плацебо (0–3,3%) [210].

У пациентов с ХПРС, получавших лечение дупилумабом, не было зарегистрировано ни одного негативного глазного НЯ [68]. Заболевания глаз, связанные с приемом дупилумаба, чаще возникали в первые 4 месяца лечения, с течением времени частота новых случаев уменьшалась [257]. В трехлетнем открытом КИ 1,4 % (3/217) пациентов прекратили прием дупилумаба из-за побочных эффектов, связанных с конъюнктивитом [250]. Аналогичные результаты наблюдались и в 52-недельном КИ BioDay: 2,4 % (5/210) пациентов прекратили прием дупилумаба из-за развития конъюнктивита [249].

Эритема лица и шеи недавно была зарегистрирована как НЯ при лечении дупилумабом в нескольких случаях в повседневной клинической практике [258, 255, 419], хотя о ней не сообщалось во время КИ III фазы [425]. В систематическом обзоре 16 КИ эритемы лица и шеи, ассоциированной с дупилумабом, проведенном Jo C.E. [et al.] выявлен 101 пациент, сообщивший об этих НЯ. Предполагаемая этиология эритемы лица и шеи включала розацею, аллергический контактный дерматит, дерматит головы и шеи. Одиннадцать из 101 пациента (11 %) прекратили прием дупилумаба из-за этих побочных эффектов. Однако благодаря современной концепции совместного принятия решений большинство пациентов продолжили терапию, несмотря на развитие побочных эффектов [312], а недавние публикации предостерегают от прекращения приема дупилумаба, несмотря на наличие НЯ [383, 69].

Несмотря на отсутствие достоверных данных об этиологии дерматита лица и шеи, вызванного дупилумабом, некоторые авторы подчеркивают роль повышения уровня sIgE к *Malassezia* в сыворотке крови до начала лечения дупилумабом. Kozera E. C [et al.] сообщили о значительном повышении уровня sIgE к *Malassezia* в группе пациентов с дерматитом лица и шеи, вызванным приемом дупилумаба, по сравнению с группой без этого НЯ (медиана 31,95 кЕ/л против 2,27;  $P=0,005$ ) [254].

Уровень sIgE *Malassezia* может быть потенциальным биомаркером безопасности при лечении АтД дупилумабом, а также новой терапевтической мишенью для лечения дупилумаб-ассоциированных НЯ [254].

Первый опыт использования БП в комбинации показал новые возможности расширения показаний к ГИБТ, однако безопасность комбинированного варианта ГИБТ в настоящее время изучена недостаточно [513, 564].

Таким образом, отсутствие полного ответа на традиционные топические ЛС встречается достаточно часто у пациентов с АтД, которым требуется системное лечение, причем показатели

отсутствия ответа встречаются значительно чаще при лечении цитостатиками, чем при лечении дупилумабом или ингибиторами Янус-киназ, которых в большинстве случаев достаточно для поддержания контроля заболевания [263].

Конечные цели большинства современных КИ направлены на создание инструмента на основе биомаркеров для прогнозирования ответа на ГИБТ при условии их валидации для использования в повседневной практике [406]. Наблюдаемая индивидуальная вариабельность эффективности, безопасности и стабильности ответа могла бы выиграть от выявления конкретных характеристик пациентов, предсказывающих ранний ответ по сравнению с поздним/отсутствием ответа, потери ответа в длительной перспективе. Эта информация была бы полезна, чтобы предоставить пациенту более точные временные рамки, необходимые для контроля заболевания, и, возможно, стимулировать дальнейшие КИ по определению альтернативных протоколов и схем лечения для особых групп пациентов. Однако на сегодняшний день такие предикторы плохо исследованы [154].

### **1.3 Роль генно-инженерных биологических препаратов в системной терапии хронической крапивницы**

Неоднократно регулярный динамический анализ Глобального проспективного неинтервенционного исследования в реальных условиях «Всемирная оценка пациентов с хронической крапивницей, резистентной к антигистаминным препаратам» (AWARE) показывал, что у большей части пациентов не регистрировалось оптимального ответа на терапию, что сопровождалось отсутствием контроля заболевания, нарушением КЖ и проводимое лечение не соответствовало актуальной версии международных и локальных рекомендаций. Согласно актуальным данным в ходе AWARE отмечается положительная тенденция в ведении пациентов с ХК, но подходы и внедрение ГИБТ все еще нуждается в дополнительной оптимизации [85, 370].

**Хроническая крапивница (ХК)**, одно из наиболее частых заболеваний кожи, характеризующееся повторяющимся появлением красной, отечной, зудящей и иногда болезненной сыпи (крапивницы) и/или ангионевротического отека (отека глубоких слоях кожи) в течение более 6 недель [633, 630].

ХК может протекать с ежедневными или почти ежедневными проявлениями или иметь интернирующее, или рецидивирующее течение. ХК может рецидивировать после нескольких месяцев или лет полной ремиссии [633]. Консенсус EAACI/GA 2 LEN/EDF/WAO [633, 630] для клинического использования классифицирует ХК на два подтипа: хроническая спонтанная крапивница (ХСК), устарелое название «хроническая идиопатическая крапивница», и хроническая индуцируемая крапивница (ХиндК).



Идентификация и предотвращение триггеров важны для лечения ХиндК, но невозможны для ХСК из-за характерного спонтанного появления волдырей/ангионевротического отека без видимых триггеров [261]. ХиндК включает симптоматический дермографизм, холодовую крапивницу, крапивницу замедленного давления, солнечную крапивницу, тепловую крапивницу, вибрационный ангионевротический отек, холинергическую крапивницу, контактную крапивницу и аквагенную крапивницу [556]. У каждого пациента могут сосуществовать два или более различных подтипов крапивницы. ХСК характеризуется спонтанным возникновением волдырей и/или ангионевротического отека, встречается чаще, чем ХиндК, и составляет примерно две трети случаев ХК. При ХиндК специфические триггеры, такие как низкие температуры, вызывают волдыри и ангионевротический отек (холодовую крапивницу). Около 20% пациентов с ХК имеют комбинацию ХСК и ХиндК [193], при точечной распространенности 0,5–1% и пике заболеваемости у лиц в возрасте от 20 до 40 лет. Кроме того, у одного и того же пациента могут сосуществовать два и более различных подтипов крапивниц [630]. Длительность ХК в ряде случаев может достигать нескольких десятилетий [636]. Ведение пациентов с ХСК чаще всего занимает длительный период времени и сопровождается существенными экономическими затратами для системы здравоохранения, самих больных и их близкого окружения [620, 530, 236, 553, 215].

**В патофизиологии ХСК** ключевыми факторами являются тучные клетки. Дегрануляция тучных клеток приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, включая гистамин, которые вызывают вазодилатацию и усиливают экстравазацию, зуд и рекрутирование воспалительных клеток в очаги поражения. Активация тучных клеток при ХСК обусловлена несколькими механизмами. Сигналы, активирующие тучные клетки при крапивнице гетерогенны, разнообразны и включают аутоантитела и цитокины, управляемые Т-клетками. Причинами ХСК являются аутоиммунитет I типа (ХСКАитI), "аутоаллергический ХСК" (при наличии IgE-аутоантител к аутоантигенам), или аутоиммунитет типа IIb (ХСКАит2IIb) с направленной активацией тучных клеток активирующими аутоантителами. Механизмы, имеющие отношение к дегрануляции тучных клеток при ХСК мало изучены [652, 422, 368, 179].

Гистамин и другие медиаторы, такие как фактор, активирующий тромбоциты (PAF), и цитокины, высвобождающиеся из активированных тучных клеток кожи, приводят к активации сенсорных нервов, вазодилатации и экстравазации плазмы крови, а также к рекрутированию клеток в уртикарные очаги. Анамнез и первичное обследование могут дать дополнительную информацию о причинах, отягощающих факторах, лежащих в основе заболевания. Результаты основных КИ ХСК могут дифференцировать ХСКАитI с ХСКАит2IIb, при этом уровень СРБ чаще повышен, а уровень эозинофилов и базофилов чаще снижен в случае ХСКАит2IIb. Стоит отметить, что четких критериев разграничения эндофенотипов не разработано, и в рутинной

клинической практике используются косвенные индикаторы, подсказывающие о наличии того или иного доминирующего механизма в каждом конкретном случае. Тестирование на IgG-антиТРО и tIgE – основные тесты, которые должны проводиться у пациентов с ХСК в условиях специализированной помощи. Пациенты с ХСКait2Пb чаще всего имеют низкий или очень низкий уровень tIgE и повышенный уровень IgG-анти-ТРО, а высокое соотношение IgG-анти-ТРО к общему IgE в настоящее время является лучшим суррогатным маркером ХСКait2Пb [503].

Таким образом, аутоаллергия относится к реакции аутореактивности I типа, опосредованной IgE против собственных антигенов, которая может стимулировать дегрануляцию тучных клеток, аутоиммунитет I типа [131, 718].

Процессы образование аутоантител IgE и их вклад в патогенез ХСК по сравнению с аутоантителами IgG подлежат дальнейшему изучению. Сводная информация об аутоантителах, выявленных при ХСК, представлена в таблице 1.1.

Таблица 1.1 — Аутоантитела выявляемые при хронической спонтанной крапивнице

| Аутоантитела                                                                                                                                                                                                                                                 | Ссылки |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Антитела IgG к рецептору $\alpha$ Fc $\epsilon$ RI                                                                                                                                                                                                           | [127]  |
| IgG антитела к IgE                                                                                                                                                                                                                                           | [124]  |
| IgG антитела анти-ТГ                                                                                                                                                                                                                                         | [205]  |
| IgE и IgG антитела к ТПО                                                                                                                                                                                                                                     | [205]  |
| АНА, РФ                                                                                                                                                                                                                                                      | [127]  |
| АСА-IgG, IgM или IgA                                                                                                                                                                                                                                         | [180]  |
| Антитела IgA к трансклутаминазе                                                                                                                                                                                                                              | [180]  |
| Антитела к IL24                                                                                                                                                                                                                                              | [355]  |
| Примечание: Анти-ТГ, анти tireоглобулин; анти-ТПО, анти-тиреопероксидаза; АНА – анти нуклеарные антитела; РФ — ревматоидный фактор; АСА – антитела к кардиолипину. Адаптировано из Dobrican CT, Muntean IA, Pinteа I, Petricău C, Deleanu DM, Filip GA.[368] |        |

Более сложные тесты, такие как тест активации базофилов на ХСКait2Пb могут принести больше информации и должны проводиться с учетом анамнеза, результатов основных тестов [568, 534].

Гистологически элементы сыпи характеризуются отеком верхних и средних слоев дермы с дилатацией и повышенной проницаемостью посткапиллярных вен, а также лимфатических сосудов верхней части дермы. При ангионевротическом отеке аналогичные изменения происходят преимущественно в нижних отделах дермы и подкожной клетчатке [226]. На коже, пораженной сыпью, обнаруживается смешанный воспалительный периваскулярный инфильтрат различной интенсивности, состоящий из Т-клеток, Эоз, базофилов и других клеток. Некроз стенок сосудов является патогномоничным симптомом уртикарного васкулита и при крапивнице не встречается [25, 437].

На непораженных участках кожи пациентов с ХСК отмечается повышение уровня молекул адгезии, инфильтрация Эоз, измененная экспрессия цитокинов, а иногда легкое или умеренное увеличение числа тучных клеток [652].

Эти данные подчеркивают сложный характер патогенеза крапивницы, которая имеет много особенностей, помимо высвобождения гистамина из тучных клеток дермы [272, 368, 626, 637, 676]. Описанные патоморфологические признаки не являются специфичными. Необходим поиск более специфичных гистологических биомаркеров для различных подтипов крапивницы и для дифференциального диагноза ХК с другими заболеваниями [305].

Наиболее частыми **сопутствующими заболеваниями** при ХСК являются ИБС, аутоиммунные заболевания и другие аллергические патологии [524, 470]. К факторам, влияющим на течение ХСК относятся инфекции, воспалительные процессы, пищевые привычки и ЛС. Эти факторы могут служить как триггером, так и отягощать течение ХК. При первичном и повторных обследованиях пациентов с ХСК с целью изменить течение заболевания необходимо определять факторы, усугубляющие течение крапивницы [25, 352].

Интенсивные и дорогостоящие программы общего обследования для выявления причин крапивницы не рекомендуются [641]. Опубликованный в марте 2022 года обновленный вариант «Международного руководства EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI по определению, классификации, диагностике и лечению крапивницы» оставил без изменений список заболеваний и редких синдромов для проведения дифференциального диагноза с ХСК [641, 615, 441].

Оценка пациентов для проведения дифференциальной диагностики ХСК проводится на основании данных анамнеза и подтверждается основными лабораторными анализами, например СРБ и/или СОЭ, расширенным анализом крови. Дальнейшее тестирование должно проводиться только при наличии показаний, полученных в результате сбора анамнеза, физикального осмотра и основного обследования [692].

ЛС могут провоцировать обострение ХСК. Наиболее часто, у одного из четырех пациентов, определяется связь с НПВП. Исключением является парацетамол и/или ингибиторы ЦОГ-2, эти НПВП рассматриваются как безопасные варианты у пациентов с ХСК [641].

Пищевые ингредиенты могут спровоцировать обострение ХСК. Псевдоаллергены и гистамино-элиминационные диеты могут рассматриваться как дополнительная, индивидуальная диагностическая мера. Диагностические диеты должны соблюдаться только в течение ограниченного времени, чтобы избежать побочных эффектов, обычно рекомендуемый срок составляет 3–4 недели. Диагностическая диета не должна откладывать назначение эффективного лечения [181].

Треть пациентов с ХСК, рассматривают стресс как фактор, усугубляющий их заболевание. Симптомокомплекс ХСК имеет существенно влияет на КЖ, и главным образом из-за высокой

активности заболевания, депривации сна и сопутствующей психиатрической патологии [662, 597, 91]. Общая распространенность любого психиатрического сопутствующего заболевания среди пациентов с ХК, независимо от того, использовалась ли в КИ контрольная группа, оценивается в 31,6% [409, 228].

Взаимозависимость ХСК и злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных заболеваний остается не определенной. В одном популяционном КИ не было выявлено связи между ХСК и раком, а два КИ показали повышенный риск рака у пациентов с ХСК [621].

Систематический обзор литературы по аутоиммунным сопутствующим заболеваниям ХСК показал, что наиболее часто встречаемыми были аутоиммунные заболевания щитовидной железы и витилиго, а наиболее распространенными циркулирующими аутоантителами были анти тиреоидные и анти нуклеарные антитела [205, 204, 226, 470].

Другой метаанализ показал, что при системной красной волчанке (СКВ) часто встречается уртикарная сыпь, хотя данных о распространенности СКВ у пациентов с ХСК не существует [661].

Предположительно наличие ревматоидного артрита у пациентов с ХСК отражает общий повышенный воспалительный статус, дестабилизирующий тучные клетки и тем самым вызывающий крапивницу, тогда как при СКВ, витилиго и тиреоидите патогенез в основном обусловлен специфическими аутоантителами [205, 204]. Распространенность заболеваний щитовидной железы достигает более 50% среди пациентов с ХСК. Если алгоритмы обследования КИ предусматривают определение антител к щитовидной железе, то в этих КИ фиксируются более высокие показатели частоты встречаемости заболеваний щитовидной железы, что легко объяснить субклинической циркуляцией аутоантител [661, 205, 204]. В скандинавском КИ (AWARE) при обследовании пациентов с ХСК, резистентных к антигистаминной терапии, было продемонстрировано увеличение распространенности atopических заболеваний, включая АД, БА и АРК [556]. Мастоцитоз и анафилаксия также в значительной степени связаны с ХСК [405].

В другом КИ устойчивая к антигистаминным препаратам ХСК была связана с atopической БА, АР и ХРС, заболеваниями щитовидной железы и гипертензией [566]. Распространенность ожирения, гипергликемии и гипертриглицеридемии была значительно выше у пациентов с ХСК по сравнению с контрольной группой [198]. Анализ логистической регрессии показал, что показатель активности крапивницы  $\geq 13$  и наличие метаболического синдрома были независимыми предикторами неконтролируемой ХСК. В КИ с участием 56 пациентов, с положительным кожным тестом с аутологичной сывороткой требовалось больший объем назначения антигистаминных препаратов, чем пациентам ХСК с отрицательным тестом с аутологичной сывороткой во время обострения (11,1 против 4,5 Н1АГП в неделю) [126]. В

результате нескольких КИ, изучавших распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, не было обнаружено какого-либо повышенного риска их развития у пациентов с ХСК по сравнению с общей популяцией [467]. В более ранних источниках гипертензия ассоциировалась с увеличением продолжительности течения ХСК [684].

В общенациональном регистровом КИ наблюдалась тенденция к увеличению распространенности сопутствующих заболеваний по мере сохранения ХСК на второй год, но распространенность заболеваний щитовидной железы не увеличивалась по мере увеличения продолжительности ХСК. Напротив, распространенность ревматических заболеваний, воспалительных заболеваний и психических расстройств была выше по мере сохранения активного течения ХК продолжительностью более двух лет. Повышенная распространенность этих сопутствующих заболеваний у пациентов с ХК может отражать общую связь аутоиммунного патогенеза ХК и ревматических синдромов и заболеваний щитовидной железы [409].

Повышенный риск остеопороза и сахарного диабета у пациентов с ХК отмечался у пациентов, получающих ГКС. Они по-прежнему широко используются, несмотря на рекомендации против их использования в текущих руководствах (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO) [641, 405].

При ХК, и особенно при ХСК, достоверные клинические предикторы и **биомаркеры** необходимы не только для оценки активности, тяжести и продолжительности заболевания, но и для прогнозирования ответа на лечение [201]. Было предложено несколько потенциальных биомаркеров ХК, но только 5 из них (уровень tIgE в сыворотке, С-реактивный белок, кожная проба с аутологичной сывороткой, аутоантитела к тиреоидной пероксидазе) показали хорошую клиническую корреляцию [286, 317], тогда как для других потенциальных биомаркеров имеющихся данных недостаточно [693]. Идентификация этих предикторов стала возможной только при наличии показателей результатов терапии, сообщаемых пациентами, причем для оценки активности заболевания, его воздействия и контроля применялись валидизированные инструменты глобального уровня [194]. Например, сообщалось, что низкие уровни tIgE связаны с плохим ответом на лечение омализумабом и хорошим ответом на циклоспорин, при этом ответ оценивался с использованием шкалы активности крапивницы в течение 7 дней (UAS7) [358, 359].

Измерения результатов, сообщаемые пациентами «Patient reported outcomes» (PROMs), являются важными инструментами, которые оценивают точку зрения пациента на фактическую тяжесть заболевания и фиксируют эффекты лечения, которые в дальнейшем способствуют оптимизации терапии [194, 658эти данные ]. Валидированные показатели результатов (PROMs), такие как оценка активности крапивницы (UAS, и недельный балл активности крапивницы, т.е. UAS7), балл активности ангионевротического отека (AAS), опросник качества жизни при

хронической крапивнице (CU-Q2oL), опросник КЖ при ангионевротическом отеке (AE-QoL), тест контроля крапивницы (UCT) и тест контроля ангионевротического отека (АЕСТ) должны использоваться для этой цели [693, 708].

Заболевание оказывает значительное влияние как на объективный статус пациента, так и на субъективный компонент самочувствия [547, 339, 123, 409, 620]. Индикаторы состояния пациентов с ХСК сопоставимы с показателями, которые отмечают пациенты с ишемической болезнью сердца [637]. Как объективный статус, так и субъективная удовлетворенность пациентов с ХСК ниже, чем у здоровых людей и пациентов с респираторной аллергией [530].

В соответствии с рекомендациями EAACI/GA<sup>2</sup> LEN/EDF/WAO и федеральными клиническими рекомендациями по лечению крапивницы современный терапевтический алгоритм ХСК предусматривает применение Н1АГП в стандартной дозе в первой линии лечения, причем на данном этапе эффективность у пациентов с ХСК составляет менее 50%. Эскалация дозы Н1АГП улучшает реакцию на лечение. Однако у каждого третьего-четвертого пациента по-прежнему сохраняются симптомы заболевания [633, 690].

Терапия третьей линии, омализумаб, МАт против IgE, совершил революцию в лечении ХСК, хотя в сумме по данным КИ, включая XCUISTE, ASTERIA, уровень полного ответа колеблется от 26% до 83%, что подчеркивает неоднозначность результатов. Выбрав вариант лечения, адаптированный к клиническим или биохимическим характеристикам пациента, можно избежать методов лечения, которые с меньшей вероятностью будут эффективными [522].

В отношении отсутствия ответа или плохого ответа на Н1АГП были продемонстрированы убедительные доказательства того, что высокий уровень UAS7 или UAS, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и повышенный уровень D-димера являются прогностическими. Высокий UAS или UAS7 был значимо связан с отсутствием ответа на Н1АГП при ХСК в двух КИ, одно из которых продемонстрировало отношение шансов 1,335 ( $p < 0,001$ ), а другое — 1,008 ( $p = 0,02$ ). Слабые доказательства были получены в отношении предшествующего лечения сГКС, сопутствующей ХиндК и более низких показателей по опроснику КЖ при ХК (CU-Q2oL). Были получены убедительные доказательства отсутствия связи возраста, пола, продолжительности заболевания и уровня С4 в сыворотке крови с ответом на Н1АГП. Для прогнозирования хорошего ответа на Н1АГП не было продемонстрировано ни слабых, ни убедительных доказательств [690].

Шесть из восьми КИ [574, 408, 193, 375, 74] подтверждают гипотезу о том, что высокий уровень UAS7 (4 КИ) [574, 193, 375, 74] или UAS (2 КИ) [186, 408] является маркером нечувствительности к Н1АГП. Пациенты с высокой активностью заболевания, то есть с частыми высыпаниями и интенсивным зудом, должны ожидать менее благоприятного ответа на лечение Н1АГП по сравнению с пациентами с легким течением заболевания. С другой стороны, CU-Q2oL

является действенным инструментом, позволяющим оценить КЖ с ХСК в зависимости от течения заболевания. Два КИ продемонстрировали, что лица, не ответившие на Н1АГП, имели более низкие показатели CU-Q2oL [641].

СРБ является чувствительным маркером воспаления, и до трети пациентов с ХСК имеют повышенный уровень СРБ [218]. Три ретроспективных КИ предоставили доказательства того, что уровни СРБ выше у пациентов, не ответивших на Н1АГП [99, 186, 522, 218].

В одном проспективном КИ сообщалось, что уровни СРБ в сыворотке были выше у лиц, не реагирующих на Н1АГП при большой активности заболевания [214]. Высокие уровни СРБ были связаны с положительным кожным тестом с аутологичной сывороткой, высокой активностью крапивницы и повышением маркеров воспаления и коагуляции. Исследование Yan [et al.] показало, что мутация однонуклеотидного полиморфизма rs216008 снижает ответ при терапии дезлоратадином [104]. Кроме того, некоторые однонуклеотидные полиморфизмы СРБ, например, несущие аллель rs3093059С, могут быть связаны с повышенными уровнями СРБ в сыворотке и плохим ответом на мизоластин [217].

Такие формы ХиндК, как симптоматический дермографизм и крапивница отсроченного давления, могут сосуществовать с ХСК, и ее наличие, с большой вероятностью, указывает на более длительную продолжительность ХСК и отсутствие ответа на Н1АГП. ХиндК встречается у 24% пациентов с ХСК, и часто присутствует при резистентности к Н1АГП [339].

Частота ответа на стандартные дозы Н1АГП у пациентов с ХСК значительно выше, чем в когорте с ХиндК [434]. В одном КИ сопутствующая ХиндК была обнаружена у 24% пациентов с резистентной к Н1АГП по сравнению с 12% пациентов с ХСК, ответившими на Н1АГП [186].

Кроме того, пациентам с ХСК и сопутствующей ХиндК чаще требовалась терапия через 5 лет и в более высоких дозах Н1АГП [193]. Одним из выводов этого КИ является то, что пациентов с ХСК следует обследовать на наличие сопутствующей ХиндК. Пациенты с ХСК плюс ХиндК и их лечащие врачи должны быть готовы перейти к более эффективному лечению, если короткое использование Н1АГП не позволяет достичь контроля заболевания [522].

Почти всем пациентам с Н1АГП-резистентной ХСК (94%) требуется применение сГКС по сравнению с 52% пациентами, ответившими на Н1АГП [375].

Международное руководство по крапивнице (2018 и 2022гг) предлагает рассматривать возможность проведения короткого курса пероральных сГКС в дозе 20 до 50 мг/сут в эквиваленте преднизолона в случае тяжелого обострения ХСК [633, 652]. При этом, подтверждена связь между использованием сГКС в анамнезе и отсутствием ответа на Н1АГП [74]. Использование ГКС в качестве препаратов неотложной помощи у пациентов с Н1АГП- резистентной ХСК указывает на необходимость оптимизации их лечения и перевода на более эффективное [522]. Предыдущее лечение сГКС рассматривается как новый, а не определенный предиктор отсутствия

ответа на Н1АГП, поскольку это подтверждается только двумя КИ. Дальнейшие проспективные и многоцентровые КИ должны оценить этот маркер на предмет его прогностической ценности [522].

**Уровень D-димера**, маркера фибринолиза при хроническом воспалении, повышается у 33% пациентов с ХСК и связан с более тяжелым течением заболевания и рецидивирующим ангионевротическим отеком [580, 93]. В трех КИ высокие уровни D-димера были отмечены у лиц, не отвечающих на Н1АГП [214, 204]. Высокие уровни D-димера в плазме были связаны с наличием аутоантител, включая антитела против тиреопероксидазы, антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор [214].

**Базопения и эозинопения** часто встречаются при ХСК и связаны с тяжелой, аутоиммунной и резистентной к Н1АГП ХСК. Например, у 14% и 10% пациентов с ХСК наблюдалась базопения и эозинопения соответственно, и оба параметра имели сильную корреляцию между собой. Лица, не ответившие на Н1АГП, имели более низкие показатели базофилов и Эоз в крови по сравнению с ответчиками [288].

Одно КИ продемонстрировало, что группа ХСК, резистентная к Н1АГП, имела более тяжелую базопению, а в другом КИ активность заболевания обратно пропорционально коррелировала с количеством базофилов крови [186, 214].

Как эозинопения, так и базопения при ХСК связаны с женским полом, высокой активностью заболевания, положительным кожным тестом с аутологичной сывороткой и положительным анализом высвобождения гистамина базофилами, низким уровнем общего IgE, высоким уровнем СРБ и высоким уровнем антитиреопероксидазы IgG [186, 288, 153, 135].

Реакция интенсивности высыпаний и обострений, вызванная гистамином, обсуждалась как полезный клинический фармакологический тест для оценки зависимости «доза-реакция» Н1АГП. Однако отсутствие связи с клиническими ответами при ХСК и ХиндК указывает на то, что его не следует использовать для прогнозирования или сравнения клинической эффективности Н1АГП при этих заболеваниях [456, 338].

В последнее время сообщается о нескольких дополнительных маркерах, которые могут быть связаны с отсутствием ответа на Н1АГП при лечении ХСК. Ни один из них не имеет оснований считаться предиктором, но дальнейшие КИ необходимы. Например, ангиоотек часто встречается у пациентов с ХСК, резистентных к Н1АГП. В КИ Maurer [et al.] 46% пациентов были классифицированы как имеющие ХСК с ангиоотеком [339].

Актуальным остается формирование полипараметрических моделей для создания систем предикторов эффективности различных ступеней терапии при ХСК, что позволит не только улучшить результат по контролю, но и ускорить его достижение. Подчеркивается необходимость



компиляции больших регистровых платформ с включением комплекса клинических и лабораторных показателей [181, 286, 348, 627, 619].

Об **эффективности омализумаба** при крапивнице впервые сообщили Boyse J.A. et al. в 2006 году [161] в связи со случаем холодовой крапивницы с коморбидной БА, затем на основании КИ 12 пациентов с аутоиммунной ХСК [672], и последующим КИ неаутоиммунной ХСК [488].

Омализумаб является единственным лицензированным БП для лечения ХСК у пациентов, у которых лечение препаратами Н1АГП не приносит достаточного эффекта, и является следующим шагом в алгоритме [561].

Омализумаб показал также высокую эффективность и безопасность при лечении не только ХСК [277, 481, 485, 483], при ХиндК [494, 482], включая холинергическую крапивницу [600] и холодовую [487], солнечную [602] и тепловую [266] крапивницы, симптоматический дермографизм [489], и крапивницу замедленного типа [144], хотя и не имеет регистрации по данным показаниям. При ХСК омализумаб предотвращает развитие сыпи, зуда и ангиоотеков [264], значительно улучшает КЖ [492, 515] и подходит для длительного и эффективного лечения рецидивов после прекращения лечения [658].

В отличие от БА фиксированная доза омализумаба в 300 мг является оптимальной для ХСК, независимо от уровня tIgE в сыворотке крови и массы тела [277]. Эффективность и безопасность инъекций омализумаба в дозе 300 мг каждые 4 недели на фоне ХСК были достоверно доказаны тремя основными исследованиями [481, 485, 277], за которыми следовали метаанализ и системные обзоры [483]. Ряд КИ поддерживают использование гибкого дозирования при лечении омализумабом в зависимости от фенотипа ответа в дозе до 600 мг и с интервалом в 2 недели у пациентов с недостаточным ответом на стандартную дозу омализумаба. Лечение омализумабом в эскалированной дозе является назначением вне показаний, но поддержано терапевтическим алгоритмом, изложенным в международных и федеральных клинических рекомендациях и согласительных документах [641, 56, 497, 495, 496].

Многочисленные КИ подтверждают, что низкие уровни tIgE могут являться предиктором неудовлетворительного или медленного ответа на омализумаб [125]. В КИ Straesser et al. уровни IgE в сыворотке пациентов с ХСК анализировались на основе разделения на 4 различных квартиля. Было обнаружено, что скорректированное отношение шансов ответа на омализумаб составило 13,8 для пациентов с уровнем IgE в сыворотке крови на уровне 75-го перцентиля ( $>168,0$  МЕ/мл), чем для пациентов на уровне 25-го перцентиля ( $<15,2$  МЕ/мл,  $p < 0,001$ ) [576].

В другом КИ пороговый уровень для пациентов, не ответивших на лечение, был установлен на уровне 42 кUA/л. Аналогичные результаты были отмечены и в других КИ, которые продемонстрировали, что уровни IgE были заметно ниже в группе пациентов, не ответивших на лечение, чем в группах пациентов с частичным или полным ответом [623, 313].

Увеличение общего уровня IgE в два или более раза в течение первых 4 недель лечения омализумабом увеличивает вероятность ответа. Исходные уровни общего IgE выше 43 МЕ/мл и двукратное или более увеличение уровней IgE на 4-й неделе коррелировали с улучшением ХСК на 12-й неделе лечения по оценке UAS [623]. Повышенные уровни tIgE часто наблюдались у пациентов с полным ответом (77,5%) и редко выявлялись у пациентов, не ответивших на омализумаб (20%), ( $p < 0,001$ ) [623, 664]. В другом КИ у большинства пациентов с ранним ответом на омализумаб исходный уровень tIgE был повышен ( $>100$  МЕ/мл;  $p < 0,05$ ) [92]. Возможно, это объясняется присутствием критически низких цифр уровня tIgE в критериальном определении Пб подтипа аутоиммунной крапивницы. Омализумаб быстро снижает уровень циркулирующего свободного IgE, затем следует снижение IgE и FcεRI на базофилах и тучных клетках кожи [192]. Два КИ предоставили доказательства того, что у пациентов, демонстрирующих клиническое улучшение после омализумаба, наблюдалось значительное снижение плотности рецепторов FcεRI на базофилах [243, 134]. При этом, отмечалось более низкая экспрессия FcεRI на исходном уровне у лиц, не ответивших на лечение. Несколько КИ продемонстрировали, что предыдущее иммуносупрессивное лечение может быть предиктором отсутствия ответа или плохого ответа на омализумаб, причем предыдущими иммунодепрессантами были азатиоприн, циклоспорин и метотрексат [328]. Этот феномен был подтвержден большим размером выборки, где плохие результаты лечения наблюдались в группе, которая ранее получала циклоспорин [478]. Однако в остальных КИ аналогичные результаты не были продемонстрированы [134, 328, 478, 634, 327].

Присутствие ауто-IgE против различных аутоантигенов, таких как тиреоидная пероксидаза и IL-24, было показано в сыворотке пациентов с ХСК (аутоиммунитет I типа). Омализумаб эффективен благодаря ингибированию ауто-IgE, который сенсibiliзирует тучные клетки к аутоантигенам [361, 360]. При этом, ни предварительная инкубация базофилов и тучных клеток кожи, ни предварительная инкубация сыворотки пациентов с ХСК с омализумабом *in vitro* не изменяет высвобождение гистамина из клеток в ответ на антитела против IgE или аутореактивную сыворотку ХСК [491]. Базофилы выделяют гистамин, когда IgE с клеточной поверхности удаляется и повторно подвергается воздействию IgE. Эта реакция усиливается предварительной обработкой базофилов IL-3 [62].

Поскольку продолжительность жизни базофилов в крови составляет всего несколько дней [411], возможно, что вновь возникшие базофилы выделяют гистамин в кровь под воздействием IgE, независимо от присутствия антигенов и аутоантител против IgE или FcεRI. Омализумаб должен эффективно подавлять эту реакцию. Другим возможным действием омализумаба является ингибирование связывания IgE с FcεRII на эозинофилах. Успешное лечение рефрактерного ХСК антителами, нацеленными на IL-5 и рецептор IL-5 [451], подтверждает возможное опосредованное действие омализумаба на Эоз. По данным P. Kolkhir et al.

эозинопении при ХСК связана с высокой активностью заболевания и плохим ответом на омализумаб [288].

С другой стороны, лигелизумаб, недавно разработанное гуманизированное моноклональное анти-IgE МАт, специфически ингибирует связывание IgE с FcεRI с более высоким сродством и показало более высокую эффективность в отношении ХСК, чем омализумаб в недавнем КИ [422]. Этот результат скорее отрицает решающее участие Эоз в механизме действия омализумаба, поскольку лигелизумаб не предотвращает связывание IgE с FcεRII связаны с низким ответом или отсутствием ответа на омализумаб [522, 276]. Первоначальный эффект омализумаба как на активность заболевания, так и на КЖ пациентов с ХСК был хорошо документирован КИ, упомянутыми выше, при этом 10,5% больных с ХСК не отвечают на омализумаб или рефрактерны к нему [277, 481, 485, 483, 494, 482, 600, 487, 602, 266, 489, 144, 264, 492, 515, 658]. Однако при постановке более амбициозной цели терапии — достижение полного ответа — процент достигших данного показателя пациентов не превышает 70% [63, 596]. Ретроспективное многоцентровое КИ с участием 470-ти пациентов с ХСК в Италии не выявило различий по полу, возрасту, продолжительности заболевания и тяжести ХСК между ответившими и не ответившими на омализумаб [411, 451].

Однако **хронологически этапы наступления ответа** и рецидива после лечения омализумабом могут различаться у разных пациентов. У большинства пациентов с ХСК клинически очевидное улучшение симптомов наблюдается в течение недели после первой инъекции [8, 269, 520], но может занять больше времени у пациентов с аутоиммунным Пб ХСК фенотипом [269] и/или низким уровнем экспрессии FcεRI на циркулирующих базофилах [134]. ХСК может рецидивировать через 4–8 недель после последней инъекции омализумаба, несмотря на высокую эффективность БП в случае продолжения периода лечения [481, 485].

Роль высокого уровня сывороточного IgE при ХСК довольно разнонаправлена, описана связь с быстрым эффектом омализумаба, но и сообщалось, что уровень сывороточного IgE выше 100 МЕ/мл связан с более быстрым рецидивом симптомов ХСК после отмены анти-IgE терапии [374, 518]. Два других КИ противоречат этому результату. Одно КИ предполагает значительную связь продолжительности и тяжести заболевания (75 баллов по шкале активности крапивницы; UAS7), но не уровня сывороточного IgE со временем рецидива [517].

Другое апостериорное КИ (746 переменных) в основных КИ выявило значительную связь между высоким исходным уровнем UAS7 и медленным уменьшением симптомов, что представлено показателями UAS7 в разные моменты времени (UAS7). Исследование возобновления лечения показало почти полное восстановление контроля без образования нейтрализующих антител [658].

D-димер и IL-31 являются многообещающими маркерами ответа на лечение омализумабом при ХСК, но доказательств недостаточно. В одном КИ у всех пациентов, ответивших на омализумаб, наблюдалось резкое снижение уровней D-димера после первого введения омализумаба по сравнению с лицами, не ответившими на лечение, у которых не наблюдалось никакого снижения [223]. В другом КИ успешное лечение омализумабом у пациентов с ХСК было связано со снижением уровня IL-31 в сыворотке крови [599].

Резюмируя вышесказанное, отмечаем, что существуют многообещающие клинические и биохимические предикторы отсутствия ответа на Н1АГП (высокий UAS7 или UAS, СРБ, D-димер, сопутствующая ХиндК, предыдущее лечение ГКС и низкие показатели CU-Q2oL) и омализумаб (низкие уровни общего IgE). В основных источниках, подчеркивается необходимость проведения дальнейших проспективных рандомизированных КИ для подтверждения этих предикторов и выявления дополнительных. Актуальность диктуется появлением новых ЛС с различными механизмами подавления активности тучных клеток, что будет требовать корректной инициальной стратификации пациентов при выборе терапевтического агента. Тем более, использование соответствующих моделей предикторов может помочь специалистам в диалоге с пациентом определить приоритеты в целях и результатах лечения, и позволит совместно составить индивидуальную схему ведения в каждом конкретном случае [641, 269].

Okayama Y. и Matsumoto с соавт. в своем аналитическом обзоре 2020 года обобщили результаты последних КИ по двум параметрам эффективности терапии омализумабом пациентов с ХСК: предположительные предикторы ответа и рецидива после прекращения применения омализумаба. Считается, что плохой ответ можно ожидать при низких уровнях IgE сыворотки крови, FcεRI на базофилах, и низком количестве ЭозК (<50/мл), а также положительной реакции кожного теста на аутологичную сыворотку и/или теста высвобождения гистамина базофилов. В свою очередь быстрый рецидив после прекращения ГИБТ можно прогнозировать при высоком балле UAS7 до начала лечения, длительный анамнезом ХСК и минимальное клиническое улучшение по UAS7, ААС после начала лечения, и, что авторы считают спорным - высокий уровень IgE в сыворотке крови [561].

## ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на базе Городского Бюджетного Учреждения Здравоохранения «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ» (главный врач — герой труда РФ, д.м.н. М.А. Лысенко) в специализированных структурных подразделениях «Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии».

В рамках диссертационной работы проведено открытое одноцентровое наблюдательное клиническое исследование без рандомизации с включением пациентов с тяжелыми аллергическими заболеваниями, являющимися кандидатами для назначения ГИБТ или после инициации данного вида терапии по показаниям тБА и/или тяжелый АтД, ХСК. Период проведения исследования составил 9 лет. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач, проведен анализ данных ретроспективных и проспективных этапов работы, с включением пациентов, страдающих тяжелыми хроническими аллергическими заболеваниями, находящихся в компетенции специалиста аллерголога-иммунолога и соответствующих критериям инициации ГИБТ по разным и/или сочетанным показаниям. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

Проведению каждого из этапов исследования предшествовало получение одобрения Локального Этического Комитета. При включении пациентов в наблюдательные протоколы и /или регистровые исследования – были подписаны соответствующие специфике этапа работы информированные согласия. При подписании информированного согласия все пациенты были ознакомлены с подробным описанием планируемых мероприятий для включения в исследование и формами анкетирования, были проведены беседы о важности приверженности к терапии, соблюдения режима визитов и немедленном сообщении о возможных нежелательных явлениях при применении ГИБТ. Конфликт интересов в работе отсутствует.

### **Критерии включения в исследование:**

1. Пациенты старше 18 лет
2. Подтвержденные диагнозы тяжелых форм хронических аллергических заболеваний, без оптимального ответа на терапию, предшествующую назначению ГИБТ:
  - Бронхиальной астмы [9]
  - Аллергического ринита [159]
  - Атопического дерматита [3]
  - Хронической спонтанной крапивницы [641]

Разработка мультипараметрической цифровой платформы с прогнозированием ответа на терапию ГИБП в соответствии с клиническими требованиями

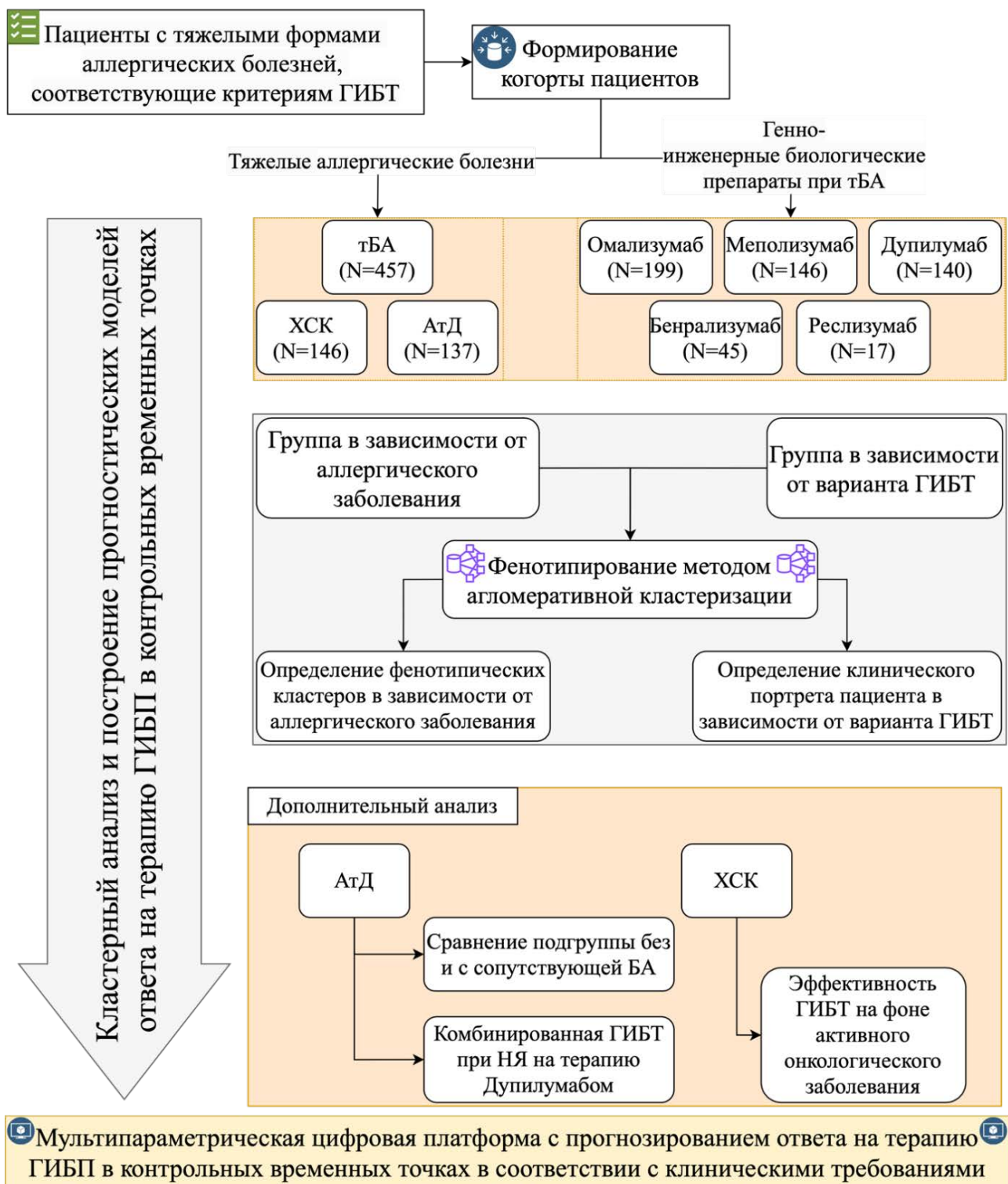


Рисунок 2.1 — Дизайн исследования

3. Наличие показаний и отсутствие противопоказаний для инициации биологической терапии.

4. Получение объема базисной противовоспалительной терапии, предшествующей назначению биопрепаратов и наличие критериев неконтролируемого течения и/или резистентности к проводимым схемам.

5. Отрицательный тест на беременность.

6. Подписание информированного согласия.

#### **Критерии исключения:**

1. Противопоказания для инициации биологической терапии согласно инструкции соответствующего биологического препарата

2. Беременность

3. Деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия.

### **2.1 Участники исследования**

В общий анализ исследования включено 763 пациента с хронической аллергической патологией, которым была показана инициация генно-инженерной иммунобиологической терапии согласно основному диагнозу в рамках стандартного лечебного алгоритма.

Во всех случаях была подтверждена неэффективность:

- стандартной терапии
- и/или постоянного приема сГКС
- или альтернативной системной терапии, согласно стандартам основной нозологии.

Всем пациентам проведен анализ эффективности и безопасности проводимой терапии в определенные временные интервалы в зависимости от диагноза, который явился основной причиной для назначения ГИБТ, из них:

1. 457 пациентов с тяжелой неконтролируемой БА с различными фенотипами и спектром сопутствующих заболеваний, а также мультиморбидных состояний, соответствующих критериям для инициации ГИБТ по показанию при БА.

Применялись следующие БП:

- омализумаб -199 пациентов;
- дупилумаб -140 пациентов;
- реслизумаб- 17 пациентов;
- бенрализумаб - 45 пациентов;
- меполизумаб - 56 пациентов.

2. 130 пациентов с тяжелым атопическим дерматитом с показаниями для назначения системной терапии дупилумабом.

3. 146 пациентов с тяжелой ХСК, находившиеся на анти-IgE терапии различными биомолекулами:

- 52 пациента получали препарат омализумаб, (Генолар)
- 75 пациентов получали препарат омализумаб (Ксолар)
- 18 пациентов получали препарат Лигелизумаб

Клинико-демографические характеристики когорт пациентов представлены согласно нозологиям в соответствующих разделах главы 3 «Результаты исследования».

## **2.2 Генно-инженерные биологические препараты и схемы их применения при изучаемых нозологиях**

В этом разделе перечислены характеристики и терапевтические режимы, лицензированных в Российской Федерации и включенных в протоколы ведущих регуляторных документов, биологических препаратов (БП) или специфических гуманизированных моноклональных антител (МАт), которые применялись при лечении пациентов, отраженном в данной работе.

### **2.2.1 Бронхиальная астма**

**Бенрализумаб** – антиэозинофильное гуманизированное, афукозилированное, моноклональное антитело (IgG1/каппа). Бенрализумаб связывается с альфа-субъединицей рецептора к человеческому интерлейкину-5 (IL-5R $\alpha$ ), обладая высоким сродством (16 пМ) и специфичностью. Рецептор к IL-5 находится на поверхности эозинофилов и базофилов. Отсутствие фукозы в Fc домене бенрализумаба облегчает процесс связывания (45.5 нМ) с Fc $\gamma$ RIII-рецепторами на поверхности иммунных эффекторных клеток, таких как натуральные киллеры, что приводит к апоптозу эозинофилов и базофилов посредством антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ). Препарат вводится подкожно. Лекарственное средство вводят в область плеча, бедра или живота. Рекомендуемая доза составляет 30 мг. Необходимо вводить один раз в 4 недели (первые 3 инъекции) и затем один раз в 8 недель [15].

**Меполизумаб** – гуманизированное моноклональное антитело (IgG1, каппа), направленное против интерлейкина-5 (ИЛ-5) человека с высоким сродством и специфичностью. Меполизумаб ингибирует биоактивность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ-5 с альфа-цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности



эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Меполизумаб предназначен только для подкожного введения. Препарат можно вводить в область плеча, бедра или живота. У взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше рекомендуемая доза составляет 100 мг меполизумаба п/к 1 раз каждые 4 недели [13].

**Реслизумаб** – гуманизированное моноклональное антитело класса IgG4, направленное против интерлейкина-5 (IL-5) человека. Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг применяется 1 раз каждые 4 недели в качестве дополнения к стандартной терапии БА, которая должна включать минимум среднюю дозу иГКС (минимум 440 мкг ингаляционного флутиказона пропионата или эквивалентная суточная доза других иГКС). Реслизумаб предназначен только для в/в введения. Применение п/к, перорально и в/м не допустимо. Требуемый объем препарата Реслизумаб (10 мг/мл) должен быть помещен в инфузионный флакон, содержащий 50 мл раствора натрия хлорида 0.9%. Препарат Реслизумаб в растворенном виде вводится путем в/в инфузии в течение 20–50 мин через стерильный, апиrogenный, одноразовый, незначительно связывающий белки фильтр (0.2 мкм). Не применять препарат болюсно или неразведенным [17].

**Омализумаб (Ксолар, Генолар)** – гуманизированное моноклональное антитело, полученное на основе рекомбинантной ДНК; селективно связывается с иммуноглобулином (IgE). Омализумаб представляет собой IgG1 каппа антитело, содержащее человеческую структурную основу с определяющими комплементарность участками мышиного антитела, связывающими IgE. Омализумаб связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным FcεRI-рецептором. Таким образом, происходит снижение количества свободного IgE. Препарат вводится подкожно. Дозу и частоту введения определяют на основании исходной концентрации tIgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела пациента (кг). В зависимости от этих показателей рекомендуемая доза препарата составляет от 75 до 600 мг 1 раз в 2 или 4 недели соответствии со схемой лечения. Дозу следует корректировать при значительных изменениях массы тела [14, 12].

**Дупилумаб** – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (IgG4). Блокирует передачу сигналов интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-13 (IL-13) путем специфического связывания с IL-4Rα-субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13. Блокирует передачу сигналов IL-4 через рецепторы I типа (IL-4Rα/γс) и общую передачу сигналов IL-4 и IL-13 через рецепторы II типа (IL-4Rα/IL-13Rα). Препарат вводится подкожно. Рекомендованные режимы дозирования препарата:

- начальная доза - 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее – по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза 300 мг каждые 2 недели.

- начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее - по 300 мг каждые 2 недели при БА с зависимостью от сГКС или с сопутствующим среднетяжелым и тяжелым АД, при котором показано применение дупилумаба [16].

### 2.2.2 Атопический дерматит

**Дупилумаб** – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (IgG4). Блокирует передачу сигналов интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-13 (IL-13) путем специфического связывания с IL-4R $\alpha$ -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ- 4 и ИЛ-13. Блокирует передачу сигналов IL-4 через рецепторы I типа (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) и общую передачу сигналов IL-4 и IL-13 через рецепторы II типа (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ). Препарат вводится подкожно. Начальная доза 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее - по 300 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно [16].

### 2.2.3 Хроническая спонтанная крапивница

**Омализумаб (Генолар, Ксолар)** – гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК; селективно связывается с иммуноглобулином (IgE). Омализумаб представляет собой IgG1 каппа антитело, содержащее человеческую структурную основу с определяющими комплементарность участками мышиного антитела, связывающими IgE. Омализумаб связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным Fc $\epsilon$ RI-рецептором. Таким образом, происходит снижение количества свободного IgE.

Препарат вводят подкожно. Режим дозирования: 300 мг каждые 4 недели в виде п/к инъекции. По данным различных авторов возможна эскалация дозы до 450 мг или 600 мг каждые 4 недели [14, 12].

**Лигелизумаб** – это высокоаффинное полностью человеческое, рекомбинантное, моноклональное IgG1K антитело, нацеленное на IgE. IgE, связанный с лигелизумабом (константа диссоциации = 130 pM, Приложение 1), недоступен для связывания с высокоаффинными IgE-рецепторами (Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ ) на тучных клетках и базофилах, поэтому эти клетки не высвобождают медиаторы, которые могут привести к клиническим симптомам. По сравнению с омализумабом *in vitro* лигелизумаб имеет почти в 50 раз более высокую аффинность к IgE человека и более эффективно блокирует IgE-зависимую дегрануляцию тучных клеток. Для достижения 90% ингибирования IgE-зависимого ответа тучных клеток требовалось эквимолярное соотношение лигелизумаба, в то время как для аналогичной блокады требовалось 9-27-кратное превышение

омализумаба по отношению к IgE. Наиболее распространенная дозировка, встречающаяся в клинических исследованиях: 72 или 240 мг подкожно каждые 4 недели [705, 604, 304].

### **2.3 Методы диагностики и фенотипирования заболеваний, технологии выполнения лабораторных и инструментальных исследований**

Для верификации диагноза и подбора терапии всем пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное, функциональное и инструментальное обследование, принятое в рутинной клинической практике и указанное тематическими клиническими рекомендациями. Исключением являлась когорта из 20 пациентов с тяжелым АтД, в которой при проведении субанализа исходных лабораторных характеристик и на этапах динамического наблюдения исследовались дополнительные биомаркеры, а также подгруппы пациентов, которые проходили инновационный скрининг на наличие сенсibilизации методом ALEX и/или ISAC. Аналогично проводилось инициальное определение дополнительных биомаркеров при ХСК [703].

При наличии показаний для проведения консультаций привлекались смежные специалисты ревматологи, дерматологи, пульмонологи, оториноларингологи. У всех пациентов был проанализирован анамнез заболевания, включая длительность и возраст начала, особенности клинических проявлений (частота обострений и их триггеры, и др.), спектр сопутствующих заболеваний и состояний, предшествующая терапия. Исследование предусматривало: базовое обследование пациента, дополнительные иммунологические и инструментальные функциональные и лучевые методы исследования в зависимости от варианта аллергической нозологии.

#### **2.3.1 Основные методы обследования пациентов**

Базовое обследование пациентов включало:

##### *1. Анализ данных анамнеза:*

- пол, возраст
- клинические проявления на момент начала и течения болезни;
- длительность заболевания;
- основные проявления болезни;
- спектр коморбидных и мультиморбидных состояний, в том числе индекс курения и ИМТ;
- длительность, эффективность и безопасность проводимой терапии.

##### *2. Данные клинического объективного обследования:*

- анализ жалоб, общий осмотр;

- пальпация, перкуссия, аускультация;
- дополнительное определение специфичных симптомов в зависимости от нозологии.

### *3. Лабораторные методы исследования:*

- общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализы крови с определением показателей воспалительной активности с расширением в зависимости от сопутствующих заболеваний (на базе клинической лаборатории ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ»);

- Уровень tIgE и sIgE к неинфекционным аэро- и пищевым аллергенам;

### *4. Дополнительные диагностические обследования:*

- по показаниям проводилась компьютерная томография органов грудной клетки и придаточных пазух носа (на базе отделения лучевой диагностики ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ»);
- в группе пациентов с ХСК и сопутствующей ХиндК, в рамках верификации диагноза проводилось провокационное тестирование для подтверждения индукции симптомов соответствующим триггером, по протоколам в зависимости от ХиндК, рекомендованному федеральными клиническими рекомендациями [641, 1].

## **2.3.2 Описание методов исследования для клинических и исследовательских целей**

### **2.3.2.1 Общеклинические лабораторные иммунологические методы**

Количественное определение tIgE проводилось с помощью ферментного иммуносорбентного анализа (метод ИФА)– прямой метод определения антигена, использовался набор реагентов ООО «ХЕМА», Россия. Определение tIgE основано на использовании «сэндвич» - варианта твердофазного иммуноферментного анализа. На внутренней поверхности лунок планшета иммобилизованы мышинные моноклональные антитела к общему IgE человека. При первой инкубации в лунки микропланшета вносились калибраторы, образцы сыворотки и ферментный конъюгат, содержащий антитела к IgE. В случае присутствия в образце сыворотки IgE антител, они связывались с антителами, иммобилизованными на поверхности лунок микропланшета и с антителами ферментного конъюгата, образуя комплексы типа «сэндвич». После инкубации не связанный конъюгат и моноклональные антитела удалялись промывкой. Далее в лунки добавлялся субстрат для образования окрашенного продукта, который менял цвет на желтый при добавлении стоп-реагента, вносимого для остановки реакции. Интенсивность окраски соответствовала концентрации tIgE в пробе. Оптическая плотность калибраторов и исследуемых образцов сыворотки измерялась фотометрически при помощи специального микропланшета типа ELISYS. Численное значение концентрации определялось с помощью калибровочной кривой, построенной по калибраторам, входящим в состав набора. У взрослых

норма tIgE - 20-100МЕ/мл, у подростков в норме концентрация tIgE самая высокая от 100 до 200 МЕ/мл.

Для проведения расширенного специфического аллергического обследования применялись методы молекулярной аллергокомпонентной диагностики ImmunoCAP ISAC и Allergy Explorer 2 [536, 302]. Собранные образцы крови центрифугировали, а сыворотку замораживали при температуре в соответствии с лабораторными стандартами до дальнейшего тестирования.

Молекулярная аллергокомпонентная диагностика выполнена методом ImmunoCAP ISAC (Immuno-Solid phase Allergen Chip) — это анализ полуколичественного определения sIgE в сыворотке крови для компонентов экстракта. На чипе распределены 112 молекул аллергенов из 51 источника (пища, пыльца, животные и др.), зафиксированных на микроматрице, что позволяет проводить полуколичественное определение специфических IgE-антител. Для проведения анализа требуется всего 30 мкл сыворотки или плазмы крови, которую можно получить из капиллярной крови, что является менее травматичным. Для тестирования на чип наносили сыворотку крови и инкубировали в течение 120 мин. Уровни связанного аллерген-sIgE измеряли с помощью вторичных флуоресцентно-меченных антител, которые применяются на дополнительном этапе. Вторичные антитела возбуждались лазерным светом и сигналы рассчитывались как значения. При использовании стандартной калибровочной кривой результаты представлялись в стандартных единицах ISAC (ISU-E), показывающих уровень sIgE-антител [703]. Значения ниже 0,3 ISU-E соответствовало отрицательному результату, уровни sIgE от 0,3 до 0,9 ISU-E считались низкими концентрациями. Значения от 1 до 14,9 ISU-E указывало на концентрации от умеренных до высоких, а титры sIgE более 15 ISU-E – на очень высокие концентрации [73].

**Анализ ALEX 2 (Allergy Explorer 2)** – мультиплексный аллергочип для проведения твердофазного иммуноферментного анализа. Одновременно определяет реактогенность sIgE к 295 различным аллергенам. Молекулы аллергенов по происхождению делятся на полученные рекомбинантным путем (77%) и природные аллергены (23%). Наличие экстрактов цельных пищевых продуктов и большое количество пищевых белков являются преимуществом ALEX2 при диагностике пищевой аллергии.

Аллергены наносят на нитроцеллюлозную мембрану на чипе в виде одиночных пятен. Для тестирования sIgE мембраны инкубируют с сыворотками в течение 2-х часов, промывают и затем инкубируют со щелочной фосфатазой в течение 30 минут. После повторной промывки добавляют ферментный субстрат и измеряют реакцию через несколько минут. В зависимости от интенсивности реакции результаты переводят в значения кUA/мл, используя те же пороговые уровни, что и для ISAC. [311].

Диапазон измерения sIgE составлял 0,3–50 кЕА/л (количественный) и для общего IgE - 1–2500 кЕД/л (полуколичественный). Результаты выражались как класс 0 ( $<0,3$  кЕД/л). - отрицательный), 1 класс (0,3–1 кЕА/л — низкий уровень), 2 класс (1–5 кЕА/л – средний уровень), класс 3 (5–15 кЕА/л – высокий уровень) и класс 4 ( $>15$  кЕА/л — очень высокий уровень) [452, 311].

### 2.3.2.2 Дополнительные лабораторные иммунологические параметры

Уровни IL-31, TARC, анти-IgE ауто-антитела, анти-IgE рецепторов (FcεR1α) антитела, Anti-TPO 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. Пределы обнаружения указаны в тексте описания методов.

Иммуноферментный анализ (ИФА) сывороточного IL-31 оценивали с использованием наборов ELISA согласно протоколу производителя, применялся набор реагентов для количественного определения интерлейкина-31, Кат. номер: ELH-IL31-1. Минимальный предел обнаружения IL-31 составил 12,2 пг/мл. Верхняя граница нормы при исследовании 20 сывороток здоровых доноров составила ( $M+3\sigma$ ): для IL-31 — 15,08 пг/мл. Вид измерений — фотометрия, метод двухволновой. Использовался планшетный фотометр для ИФА.

Концентрация CCL17 (TARC) (thymus and activation-regulated chemokine) в плазме крови использовался иммуноферментный метод с использованием набора Human CCL17/TARC Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, США). Набор предназначен для 3,5-часового твердофазного ИФА для измерения TARC в человеческих супернатантах клеточных культур, сыворотке и плазме, диапазон измерения: 7 -2000 пг/мл. Аналитическая чувствительность: 7 пг/мл. Он содержит рекомбинантный человеческий TARC, экспрессируемый *E. coli*, и антитела, выработанные против рекомбинантного фактора, что позволяет ему точно количественно определять рекомбинантный человеческий TARC. Результаты получены с использованием линейных кривых, которые были параллельны стандартным кривым, полученным с использованием рекомбинантных стандартов набора Quantikine.

Уровень антител к человеческому IgE в сыворотке крови определялся с помощью ферментного иммуносорбентного анализа ELISA, специально произведенного для *in vitro* количественной диагностики человеческих анти-HIgE аутоантител в сыворотке или плазме крови пациента с ХСК, производитель Epitope Diagnostics, Inc., США. У пациентов с ХСК анти-IgE аутоантитела встречаются в 5–10 %. Эти аутоантитела человека в основном относятся к подтипу IgG. В анализе использовался метод "моста" с двумя избранными человеческими антителами. Стандарты анализа, контрольные образцы и образцы пациентов непосредственно добавлялись в

лунки микропланшета, покрытого очищенным человеческим IgE. После первого периода инкубации анти-IgE антитела связываются с человеческим IgE на стенке микротитра, а несвязанные белки в каждой лунке вымываются. Высокоочищенный человеческий IgE, меченный биотином, затем добавляли в каждую лунку. После второго периода инкубации и "моста" из "плотного слоя человеческого IgE = анти-HIgE антитела = меченого биотином человеческого IgE". Несвязанный белок удаляется на последующем этапе промывки. Лунки обрабатывали стрептовидином меченым концентрированной пероксидазой хрена. Для выявления иммунокомплекса ячейки инкубировали с раствором субстрата и затем измеряли в спектрофотометрическом микропланшетном ридере. Ферментативная активность иммунокомплекса, связанного с IgE на стенках микротитровальной лунки, прямо пропорциональна количеству антител в IgE в образце. Стандартная кривая строилась путем построения графика зависимости абсорбции от соответствующей концентрации анти-IgE антител для каждого стандарта по кривой «точка-точка» или подгонки кривой по 4 параметрам. Концентрация IgE-антител в исследуемых образцах определяется непосредственно по этой стандартной кривой [52, 283].

Наличие анти-IgE рецепторов (FcεR1α) в сыворотке определяли у пациентов с ХСК. Циркулирующие человеческие анти-FcεR1α встречаются в 30–60 % случаев ХСК и в основном относятся к подтипу IgG. Количественное определение анти-IgE рецепторов (FcεR1α) проводилось с помощью лабораторного набора ELISA для иммуноферментного анализа в образцах сыворотки или плазмы крови человека, производитель Epitope Diagnostics, Inc., США. Данный набор предназначен только для диагностики *in vitro*. Калибраторы, контрольные образцы и разбавленные образцы пациентов непосредственно добавлялись в лунки микропланшета, покрытого рекомбинантным человеческим белком рецептора IgE. После первого периода инкубации анти-IgE рецепторные антитела связывались с белком рецептора IgE человека на стенках микротитровальной лунки, а несвязанные белки в каждой микротитровальной лунке вымывались. Затем в каждую микротитровальную лунку добавляли высокоочищенный белок А, меченный пероксидазой хрена. После второго периода инкубации образовывался комплекс из покрытого человеческим IgE-рецептора– анти-IgE рецепторного антитела – меченого пероксидазой белка А. Несвязанный белок удалялся на последующем этапе промывки. Затем лунки инкубировались с раствором субстрата в течение заданного времени и затем измеряли в микропланшетном ридере. Ферментативная активность иммунокомплекса связанного с белком рецептора IgE на стенке микротитровальной лунки, прямо пропорциональна количеству анти-IgE рецепторных антител в образце. Калибровочная кривая строилась путем построения графика зависимости поглощения против соответствующей концентрации анти-IgE рецептора для

каждого калибратора по кубической сплайн-кривой. Концентрация анти-IgE рецепторные антитела в образцах определялись непосредственно по этой калибровочной кривой [282, 231].

С целью количественного определения аутоантител класса IgG к тиреоидной пероксидазе в сыворотке крови человека применялся набор Orgentec Anti-TPO для проведения непрямого иммуноферментного анализа немецкой компании «Orgentec by Sebia». Набор предназначен только для диагностики *in vitro*. Дно лунок микропланшета было покрыто высокоочищенной человеческой пероксидазой. Определение основано на методе непрямого иммуноферментного анализа, и состоит из нескольких этапов. Присутствующие в образце пациента специфические антитела связывались с иммобилизованными на поверхности лунок микропланшета антигенами. После инкубации при промывке удалялись все не связавшиеся антитела или неспецифически связанные компоненты, присутствовавшие в сыворотке или плазме. После этого вносился ферментный конъюгат, который связывался с иммобилизованным комплексом антиген-антитело. После инкубации во время второй промывки удалялся не связавшийся ферментный конъюгат. После внесения раствора субстрата связанный ферментный конъюгат гидролизировал субстрат, при этом образовывался синий окрашенный продукт. Внесение кислоты останавливало реакцию с образованием желтого конечного продукта. Интенсивность желтого окрашивания связана с концентрацией комплекса антиген-антитело и измерялась фотометрически при длине волны 450 нм.

## **2.4 Функциональные методы диагностики**

### **2.4.1 Исследование функции внешнего дыхания**

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД, спирометрия) – неинвазивный метод измерения воздушных потоков и объемов при выполнении спокойных и форсированных дыхательных маневров. В данной работе пациентам с БА с диагностированной ранее обструкцией бронхов, проводили анализ ФВД с проведением бронхо-дилатационного теста (БДТ) [389, 713]. Инфекционный контроль, требования к оборудованию, условия измерения, калибровка спирометра, противопоказания для проведения спирометрии отражены в методических руководствах. При подготовке к исследованию ФВД учитывались любые острые состояния, при которых выполнение форсированных дыхательных маневров чреваты угрозой жизни больного, а также относительные противопоказания к проведению спирометрии связанные с необходимостью выполнения форсированных дыхательных маневров [43].

Перед началом процедуры носовое дыхание перекрывалось специальным зажимом, для дыхания через аппарат применялся одноразовый мундштук. Пациента просили сделать вдох, немного превышающий по глубине нормальный, а затем – спокойно выдохнуть через мундштук,



(происходит измерение показателей для оценки объема выдыхаемого воздуха). Далее пациент делал глубокий вдох, затем задерживал дыхание и с максимальной силой выдыхал (определение силы выдоха). Для получения более точных результатов спирометрии проводилось минимум 2 подхода.

**Порядок проведения БДТ.** Перед проведением исследования пациента информировали о процедуре и тех побочных эффектах, которые могут возникнуть при ингаляции бронхорасширяющего препарата. Спирометрия как до, так и после лекарственного воздействия, проводилась на одном и том же приборе по стандартной методике. При необходимости оценки исходной реакции на бронходилататор заранее прекращали использование препаратов (принимаемых отдельно или в составе комбинаций) в зависимости от срока их действия. Прием ГКС и лейкотриеновых препаратов не ограничивали. БДТ с целью оценки эффективности проводимого лечения или по причине противопоказаний для отмены препаратов перед исследованием вся плановая терапия сохранялась в обычном для пациента объеме с указанием названия препаратов, их режима дозирования. При проведении БДТ применялись короткодействующий  $\beta_2$ -агонист, сальбутамол, в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) в максимальной разовой дозе 400 мкг (4 ингаляции по 100 мкг с интервалом 30 с) с помощью спейсера, с соблюдением всех правил ингаляционной техники для дозированных аэрозольных ингаляторов (после спокойного неполного выдоха – плавный максимально глубокий вдох с активацией ингалятора (нажатием на клавишу) одновременно с началом вдоха, (задержка дыхания на высоте вдоха на 10 с). Повторная спирометрия проводилась через 15 минут, определяя разницу показателей до и после ингаляции препарата. Критерием положительной БДТ был прирост ОФВ1 на 12% и более от исходной, при одновременном увеличении этого показателя на 200 мл и более в абсолютном выражении. Отсутствие хотя бы одного из указанных признаков свидетельствовало об отрицательном характере пробы [19].

В таблице 2.1 приведены оценочные критерии вентиляционных показателей.

Таблица 2.1 — Оценка степени снижения вентиляционных показателей

| Параметр                                                       | Норма | Условная норма | Степень снижения, % |           |         |
|----------------------------------------------------------------|-------|----------------|---------------------|-----------|---------|
|                                                                |       |                | легкая              | умеренная | тяжелая |
| ЖЕЛ                                                            | >80   |                | 60-80               | 50-60     | <50     |
| ОФВ1                                                           | >80   |                | 60-80               | 50-60     | <50     |
| ОФВ1/ФЖЕЛ                                                      | >70   |                | 55-70               | 40–55     | <40     |
| МОС25                                                          | >80   | 70-80          | 60-70               | 40-60     | <40     |
| МОС50                                                          | >80   | 70-80          | 60-70               | 40-60     | <40     |
| МОС75                                                          | >80   | 70-80          | 60-70               | 40-60     | <40     |
| СОС25–75                                                       | >80   | 70-80          | 60-70               | 40-60     | <40     |
| Примечание — Адаптировано из Каменевой с соавторами, 2023 [44] |       |                |                     |           |         |

### 2.4.2 Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNOex)

Определение FeNOex, особенно его значительное повышение, является маркером эозинофильного воспаления дыхательных путей, характерного для БА. В данной работе определение FeNOex применялось для дифференциальной диагностики и определения фенотипа ТБА, а также для создания предиктивных моделей эффективности противовоспалительной терапии. Измерение уровня FeNOex проводилось с помощью портативного газоанализатора «NOBreath» фирмы «Bedfont», Великобритания. Одноразовые в стерильных упаковках мундштуки по одному подсоединялись к трубке. Пациент делал вдох и выдох в мундштук, взяв его в рот. При этом дыхание через нос было перекрыто специальным зажимом. Через несколько секунд газоанализатор показывал результат.

Интерпретация результатов: FeNOex <25ppb в дыхательных путях с высокой степенью вероятности свидетельствует об отсутствии воспалительного процесса; значения в диапазоне от 25 до 50 частей на миллиард считаются высокими, но их следует интерпретировать в рамках клинического контекста и анамнеза каждого пациента [570]; >50ppb указывают на наличие воспаления 2 типа, необходимо решение вопроса о дальнейшей терапевтической тактике [80].

При интерпретации данных и до проведения определения FeNOex учитывались следующие факторы и обстоятельства, способствующие повышению показателя FeNOex:

- ✓ респираторные инфекции вирусного происхождения, (не должно быть в течение последних трех-четырех недель перед тестом); обострение БА, (проводить измерения не позднее, чем через четыре недели после последнего обострения) [77, 423]; употребление алкоголя или табака (рекомендуется воздержаться за день до проведения теста) [351, 2];
- ✓ прием пищевых добавок, содержащих L-аргинин, или лекарств, содержащих ингибиторы фосфодиэстеразы E5;
- ✓ употребление определенных продуктов, богатых нитратами, таких как шпинат или зеленые листовые овощи, поскольку нитраты восстанавливаются до нитритов бактериями ротовой флоры и, превращаясь в NO ферментативными и неферментативными путями;
- ✓ коморбидности, например АР, обострения БА, связанные с НВПС, наличие ХПРС. способствующие понижению показателя FeNOex:
- ✓ учет дозы стероидов или особенности их приема («шаг») пациента, поскольку значительная часть пациентов с уровнями FeNOex <25 частей на миллиард или <50 частей на миллиард получает высокие дозы иГКС или принимают сГКС.

### **2.4.3 Провокационные тесты у пациентов с хронической крапивницей**

Провокационные тесты проводились пациентам с подозрением на ХиндК с диагностической целью [442]. Предварительно за 48 часов до проведения тестов отменялись антигистаминные средства системного действия. Определение порога чувствительности к триггеру в РФ не проводится в связи с отсутствием соответствующих лицензированных медицинских изделий [31, 641].

#### **2.4.3.1 Холодовой провокационный тест**

Холодовой провокационный тест проводится путем аппликации кубика льда в пластиковом пакете на кожу предплечья. Время аппликации в среднем составляла 5 минут (период воздействия в отдельных случаях колебался от 30 секунд до 20 минут). Тест считался положительным, если на месте исследования выявлялись пальпируемые и четко видимые волдыри и эритема, иногда сопровождающиеся зудом и/или жжением.

#### **2.4.3.2 Провокационный тест с давлением**

Провокационный тест для диагностики замедленной крапивницы от давления с соответствующим анамнезом (вариант ХиндК) проводился путем подвешивания груза через плечо (7 кг на плечевом ремне шириной 3 см), или методом вертикальной аппликации груза с помощью полых стержней на спине, бедре или предплечье на 15 минут. Тест считался положительным при появлении красного пальпируемого отека в месте проведения пробы через определенный период времени. Чтение результата производилось через 6 часов после окончания провокационного тестирования.

#### **2.4.3.3 Тепловой провокационный тест**

Тепловой провокационный тест проводился в случаях ХСК для исключения тепловой крапивницы ХиндК. Все случаи подлежали дифференциации с холинергической и солнечной крапивницами. Провокационное тестирование проводилось путем аппликации (прикладывания) цилиндров с горячей водой к коже сгибательной поверхности предплечья, нагревая в течение 5 минут до температуры 44 ° С. Тестирование проводилось с учетом индивидуальных особенностей пациентов, применялись более короткое или более продолжительное время провокации и/или более высокая температура. Оценка теста проводилась через 10 мин после провокационного тестирования с помощью осмотра места теплового воздействия. Тепловой провокационный тест считался положительным, если на исследуемом участке проявлялись

пальпируемые и четко видимые волдыри, а в некоторых случаях кожные реакции сопровождались зудом и / или ощущением жжения.

#### **2.4.3.4 Провокационного теста с ультрафиолетовым излучением и видимым светом**

Провокационный тест с ультрафиолетовым излучением и видимым светом проводили пациентам с ХСК с соответствующим анамнезом для диагностики солнечной крапивницы, (вариант ХиндК). Провокационное тестирование проводилось с применением ультрафиолетового облучателя для фототерапии (для домашнего использования), зарегистрированного в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий, утверждаемой Министерством здравоохранения Российской Федерации 132070 [12].

Провокационное тестирование проводилось на коже ягодич отдельно с использованием фильтров УФ-А и УФ-В, видимый свет, время воздействия облучения составляло согласно стандартам 10 минут. У пациентов с отрицательной реакцией фоточувствительность к видимому свету можно проверить с помощью проектора (например, слайд-проектора) на расстоянии 10 см. Тест фиксировался положительным, если на облученном участке появлялся пальпируемый волдырь, сопровождающийся зудом и/или жжением.

#### **2.4.3.5 Провокационный тест для диагностики дермографической крапивницы**

Тест для выявления дермографической крапивницы проводился пациентам со специфическим анамнезом, характерным для демографического варианта ХиндК. При провокации на участке неповрежденной кожи предплечья или верхней части спины гладким тупым предметом (деревянным шпателем) перпендикулярно проводили полосы со средним нажимом. Тест расценивался как положительный, если в течение 10 минут после провокации появлялся зуд и пальпируемый волдырь. Появление эритемы без зуда считалось нормальным физиологическим ответом в виде простого дермографизма.

#### **2.4.3.6 Провокационный тест для диагностики аквагенной крапивницы**

Провокационный тест для диагностики аквагенной крапивницы проводился пациентам с ХСК со специфическим анамнезом характерным для этого варианта ХиндК. При проведении тестирования использовалась ткань, смоченная водой или физиологическим раствором, температуры 35–37° С. Ткань помещалась на туловище пациента. Ткань снимали через 40 минут или раньше, если пациент сообщал о зуде и первых волдырях. Тест расценивался положительным, если в границах аппликации развивались уртикарные высыпания в течение 10 мин после снятия влажной ткани.

### **2.4.3.7 Провокационный тест для диагностики холинергической крапивницы**

Провокационный тест для диагностики холинергической крапивницы проводился пациентам с ХСК с анамнезом, характерным для данного варианта ХиндК. Пациенты выполняли физические упражнения с использованием стационарного велоэргометра в умеренном режиме, соответствующем возрасту, полу, общему соматическому статусу. Велоэргометрия проводилась в импульсном режиме до увеличения частоты пульса на 15 ударов в минуту каждые 5 минут в течение 30 минут до увеличения на 90 ударов в минуту выше исходного уровня сердцебиения. Фиксировалось время начала потоотделения и появление первых симптомов. Наблюдение продолжалось еще 10 минут после 30 минут нагрузки.

## **2.5 Болезнь-специфичные методы обследования**

Валидизированные опросники и шкалы, рекомендуемые в рутинной клинической практике, комплексно использовались для оценки тяжести, активности, уровней контроля и КЖ пациентов при изучаемых заболеваниях. Ниже приведено описание тестов соответственно нозологиям и критерии комплексной оценки инструментального обследования [206].

### **2.5.1. Тестовые оценочные инструменты, применявшиеся при бронхиальной астме**

#### **2.5.1.1 Опросник Asthma Control Test**

Опросник АСТ (Asthma Control Test) применялся в данном исследовании для оценки контроля БА, эффективности ГИБТ (этот инструмент позволяет оценить мельчайшие изменения в баллах, разница в 3 балла считается клинически значимой [696]). Опросник АСТ ориентирован на пациента, состоит из 5 пунктов для самостоятельного заполнения пациентом, который определяет контроль над БА как непрерывную переменную и предоставляет числовое значение, которое позволяет отличить контролируемую и неконтролируемую БА, обеспечивая быструю оценку контроля симптомов у пациента за период одного месяца наблюдения. Тест включает оценку симптомов БА (ночные и дневные), использование неотложной терапии лекарств, влияние БА на повседневное функционирование и восприятие пациентом контроля БА. Все вопросы включают 5 вариантов ответа, соответствующих 5-балльной шкале оценок типа рейтинга Лайкерта [233].

Каждому пункту присваивается значение от 1 до 5 баллов, которые затем суммируются (общее значение шкалы – 5–25 баллов). Применялись следующие оценочные критерии: сумма 25 баллов означала полный контроль; сумма 20-24 балла - хороший контроль; сумма 19 баллов и меньше свидетельствовала о неконтролируемой БА [6].

### **2.5.1.2 Опросник по контролю симптомов астмы (ACQ-5)**

ACQ-5 — это многомерный стандартизированный тест, ориентированный на пациента, который наиболее широко используется в клинических исследованиях для оценки контроля БА. [603].

Опросник ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) представляет собой валидизированный сокращенный вариант теста ACQ, ориентированный на пациента, использовался в данной работе для оценки контроля БА. Опросник состоит из 5 вопросов о частоте и степени выраженности симптомов БА за последнюю неделю, выраженность симптомов оценивают по 7-балльной шкале от 0 до 6 баллов. Таким образом, общий индекс по опроснику ACQ-5 может варьировать от 0 — полностью контролируемая астма до 6 — абсолютно неконтролируемая астма. Таким образом, оценка уровня контроля БА за 1 неделю имеет следующие ориентиры: менее 0,75 — полный контроль; 0,75–1,5 — частичный контроль; более 1,5 — неконтролируемое течение заболевания [75].

### **2.5.1.3 Опросник Asthma Quality of Life Questionnaire**

Опросник по качеству жизни больных БА со стандартными категориями видов деятельности (AQLQ "Asthma Quality of Life Questionnaire") представляет собой инструмент из 32 пунктов, предназначенный для взрослых, и на его применение требуется примерно 4–15 минут. Целью заполнения опросника является изучение КЖ у больных БА в процессе лечения [700].

В данном исследовании опросник заполнялся больным самостоятельно до проведения назначенного лечения, на промежуточных визитах и после окончания курса лечения. Максимально пациент может набрать 224 балла, чем выше балл, тем выше КЖ пациента.

Ответы на вопросы оценивались в баллах по шкале Лайкерта от 1 (максимальное негативное влияние симптомов БА на КЖ) до 7 (отсутствие негативного влияния БА на КЖ пациента). Наименьшим клинически значимым изменением соответствовала оценка 0,5 балла.

### **2.5.1.4 Критерии эффективности при комплексной оценке биологической терапии при тяжелой бронхиальной астме**

Критерии оценки эффективности и оценки ответа при проведении ГИБТ представлены в таблицах 2.2–2.3.

Таблица 2.2 — Критерии инициальной оценки и оценки эффективности проводимой терапии при тБА на сроках 1,6 и 12 месяц ГИБТ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ДОМЕН 1: уровень контроля астмы</b><br>ACQ5 <1,5<br>ACQ5 <0,75<br>Уменьшение ACQ5 на $\geq 0,5$ от исходного значения<br>АСТ $\geq 20$<br>Увеличение АСТ на $\geq 6$ от исходного значения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>ДОМЕН 2 функциональные показатели ФВД:</b><br>пре-ОФВ1, % от должного >65%<br>пре-ОФВ1, % от должного $\geq 80\%$<br>прирост пре-ОФВ1, л на $\geq 20\%$ от исходного значения<br>прирост пре-ОФВ1, л на $\geq 0,1$ л от исходного значения<br>прирост пре-ОФВ1, л на $\geq 0,5$ л от исходного значения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>ДОМЕН 3 кратность обострений: Обострения (эпизоды с эскалацией дозы ГКС) астмы</b><br>0 тяжелых обострений, приведших к госпитализации<br>Снижение частоты обострений, требующих применения сГКС, за аналогичный период 6 мес. на $\geq 50\%$ / снижение среднегодовой частоты обострений, требующих применения сГКС, на $\geq 50\%$<br>Снижение частоты обострений, требующих эскалации ГКС (включая добавление сГКС или небулизированных форм иГКС), за аналогичный период 6 мес. на $\geq 50\%$ / снижение среднегодовой частоты обострений, требующих эскалации ГКС (включая добавление сГКС или небулизированных форм иГКС), на $\geq 50\%$<br>0 обострений астмы, требующих применения сГКС, за последние 3 мес.<br>0 обострений астмы, требующих применения СКС, за весь анализируемый период<br>0 обострений астмы, требующих эскалации ГКС (включая добавление сГКС или небулизированных форм иГКС), за весь анализируемый период |
| <b>ДОМЕН 4: применение СГКС</b><br>Снижение суточной дозы поддерживающей терапии сГКС на $\geq 25\%$<br>Снижение суточной дозы поддерживающей терапии сГКС на $\geq 50\%$<br>0 мг сГКС, применяемых с целью поддерживающей терапии астмы<br>0 эпизодов применения сГКС по поводу астмы за последние 3 мес.<br>0 эпизодов применения сГКС по поводу астмы за анализируемый период                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>ДОМЕН 5: качество жизни</b><br>Увеличение AQLQ на $\geq 0,5$ от исходного значения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>ДОМЕН 6: Биомаркеры Т2-воспаления</b><br>FeNO <50 ppb<br>FeNO <25 ppb<br>Эозинофилы мокроты $\leq 1\%$<br>Эозинофилы крови <150 кл/мкл<br>Эозинофилы крови <100 кл/мкл                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>ДОМЕН 7: Коморбидные патологии (есть или нет улучшение)</b><br>Контроль атопического дерматита (SCORAD)<br>Контроль аллергического ринита<br>Контроль полипозного риносинусита (SNOT-22)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Таблица 2.3 — Критерии оценки уровня ответа на ГИБТ при ТБА на сроках 1, 6 и 12 месяцев терапии

| Группы пациентов по уровню ответа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>«Ответчики»</b><br/>           ACQ5 &lt;1,5 и/или АСТ ≥20<br/>           прирост пре-ОФВ1, л на ≥0,1 л от исходного значения<br/>           пре-ОФВ1, % от должного &gt;65%<br/>           0 тяжелых обострений, приведших к госпитализации<br/>           Снижение частоты обострений, требующих применения сГКС, за аналогичный период 6 мес. на ≥50% / снижение среднегодовой частоты обострений, требующих применения сГКС, на ≥50%<br/>           Снижение частоты обострений, требующих эскалации ГКС (включая добавление сГКС или небулизированных форм иГКС), за аналогичный период 6 мес. на ≥50% / снижение среднегодовой частоты обострений, требующих эскалации ГКС (включая добавление сГКС или небулизированных форм иГКС), на ≥50%<br/>           0 обострений астмы, требующих применения сГКС, за последние 3 мес.<br/>           0 обострений астмы, требующих эскалации ГКС (включая добавление сГКС или небулизированных форм иГКС), за последние 3 мес.<br/>           Снижение суточной дозы поддерживающей терапии сГКС на ≥50%<br/>           0 эпизодов применения сГКС по поводу астмы за последние 3 мес.<br/>           Увеличение AQLQ-S на ≥0,5 от исходного значения (опционально)</p>                                                              |
| <p><b>«Супер-ответчики»</b><br/>           ACQ5 &lt;0,75 или АСТ 25<br/>           прирост пре-ОФВ1, л на ≥20% и/или на ≥0,5 л от исходного значения<br/>           пре-ОФВ1, % от должного ≥80%<br/>           0 обострений астмы, требующих применения СКС, за весь анализируемый период<br/>           0 обострений астмы, требующих эскалации сГКС (включая добавление сГКС или небулизированных форм иГКС), за весь анализируемый период<br/>           0 мг сГКС, применяемых с целью поддерживающей терапии астмы<br/>           0 эпизодов применения сГКС по поводу астмы за анализируемый период<br/>           Контроль коморбидных патологий<br/>           FeNO &lt;25 ppb (опционально)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>«Неудовлетворительный ответ на терапию»</b><br/>           ACQ5 &gt;1,5 и/или АСТ ≤19<br/>           Уменьшение ACQ5 на &lt;0,5 от исходного значения<br/>           Увеличение АСТ на &lt;6 от исходного значения<br/>           прирост пре-ОФВ1, л &lt;0,1 л от исходного значения<br/>           Наличие тяжелых обострений, приведших к госпитализации<br/>           Снижение частоты обострений, требующих применения сГКС, за аналогичный период 6 мес. на &lt;50% / снижение среднегодовой частоты обострений, требующих применения СКС, на &lt;50%<br/>           Снижение частоты обострений, требующих эскалации ГКС (включая добавление сГКС или небулизированных форм иГКС), за аналогичный период 6 мес. на &lt;50% / снижение среднегодовой частоты обострений, требующих эскалации ГКС (включая добавление сГКС или небулизированных форм иГКС), на &lt;50%<br/>           Наличие обострений астмы, требующих применения сГКС, за последние 3 мес.<br/>           Наличие обострений астмы, требующих эскалации ГКС (включая добавление сГКС или небулизированных форм иГКС), за последние 3 мес.<br/>           Снижение суточной дозы поддерживающей терапии сГКС на &lt;25%<br/>           Увеличение AQLQ на &lt;0,5 от исходного значения (опционально)</p> |



## **2.5.2 Тестовые оценочные инструменты, применявшиеся при сопутствующих заболеваниях верхних дыхательных путей (синусите, полипозном риносинусите) и аллергическом рините**

### **2.5.2.1 Опросник SNOT 22**

SNOT-22 (SINO-NASAL OUTCOME TEST) является универсальным инструментом клинического обследования пациентов с ХПРС, информативен для оценки КЖ и контроля симптомов. Он включает как классические назальные симптомы, так и экстраназальные симптомы, такие как плохой сон, дискомфорт в ушах/на лице и расстройства настроения [101].

При ХРС / ХПРС SNOT-22 использовался в качестве меры контроля симптомов, а также КЖ [616].

В данной работе применялся стандартно для оценки результатов лечения синоназальных заболеваний и КЖ за период в 1 месяц. Тест состоит из 22 пунктов, учитывающих типичные симптомы заболеваний носа и околоносовых пазух по 6-балльной шкале, характеризующей степень проявления симптомов: «0» баллов, соответствует минимальной, «5» — выраженной активности симптомов. Последняя колонка определяет 5 превалирующих клинических симптомов, которые оказывают наиболее сильное негативное влияние на КЖ. Максимальная сумма баллов составляет 110, минимальная — 0. Более 80 баллов – крайне тяжелое течение; 50(60) -80 баллов - тяжелое течение; 30- 50(60) баллов - средняя степень тяжести; 0-30 баллов легкое течение [646].

### **2.5.2.2 Опросник оценки качества жизни при аллергическом рините Rhinitis Quality of life questionnaire**

Опросник RQLQ позволяет оценить снижение КЖ, вызванное АР, выявить наиболее беспокоящие симптомы. В данной работе применялся опросник КЖ при АРК (RQLQ) Данная анкета разработана для измерения функциональных проблем (физических, эмоциональных, социальных и профессиональных), которые наиболее беспокоят взрослых (17–70 лет) с сезонным или круглогодичным риноконъюнктивитом аллергического или неаллергического характера.

У пациентов с АР часто присутствуют глазные симптомы. У тех немногих пациентов, у которых нет поражений глаз, опросник качества жизни при риноконъюнктивите охватывал все проблемы, которые они испытывают из-за симптомов со стороны носа. RQLQ состоит из 28 вопросов в 7 областях: ограничение активности, проблемы со сном, симптомы со стороны носа, симптомы со стороны глаз, симптомы, не связанные с носом/глазами, практические проблемы и

эмоциональные сфере. В области активности есть 3 «специфичных» вопроса, которые позволяют пациентам выбрать 3 вида деятельности, в которых они наиболее ограничены АРК.

При еженедельной оценке пациенты вспоминали, насколько их беспокоил риноконъюнктивит на предыдущей неделе, и отвечали на каждый вопрос по 7-балльной шкале (0 = нарушений вообще нет, 6 = серьезные нарушения). Общий балл RQLQ представляет собой среднее значение всех 28 ответов, а баллы отдельных доменов представляют собой средние значения элементов в этих доменах.

В случае анкетирования за период последних 4-х недель пациенты оценивали свое состояние по каждому пункту соответственно анкете качества жизни при риноконъюнктивите (RQLQ, Rhinitis Quality of life questionnaire) Каждый ответ оценивался от 0 до 6 баллов («совсем не беспокоит» - «крайне сильно беспокоит»). Баллы суммировались. Максимальное число баллов составляло 84 балла, тяжесть АР оценивалась прямо пропорционально росту баллов.

### **2.5.2.3 Критерии оценки скорости ответа терапии при аллергическом рините**

В диссертации применялись следующие критерии скорости достижения ответа на ГИБТ у пациентов с АР:

- медленными ответчиками считались те, кто достигал критерия эффективности на 8-й неделе ГИБТ (визит 3);
- быстрыми ответчиками считались те, кто достигал критерия эффективности на 4-й неделе (визит 2).
- эффективность терапии по опроснику TNSS: диапазон возможных значений — 0–12 баллов, где 0 — отсутствие симптомов, 12 — максимальная выраженность симптомов болезни.

## **2.5.3 Тестовые оценочные инструменты, применявшиеся при atopическом дерматите**

### **2.5.3.1 Балльная оценка atopического дерматита (Scoring of Atopic Dermatitis, SCORAD)**

Индекс SCORAD предназначен для оценки степени тяжести АД и является интегральным показателем, включающим балльную оценку шести объективных симптомов экземы при АД: эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутые, эксфолиации, лихенификация/шелушение, сухость кожи и двух субъективных показателей (интенсивность зуда и выраженность нарушений сна) [4, 211].

Интенсивность каждого признака оценивалась по 4-уровневой шкале: 0 – отсутствие, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – сильная. При оценке площади поражения кожного покрова использовалось правило "девятки", в котором за единицу измерения принималась площадь поверхности ладони больного, эквивалентная одному проценту всей поверхности кожи.

Цифрами указывалось значение площади для взрослых пациентов. Расчет индекса SCORAD производился по формуле:  $SCORAD = A / 5 + 7B / 2 + C$ , где А – распространенность поражения кожи, В – сумма уровней интенсивности клинических симптомов АтД, С – сумма оценок субъективных нарушений по визуальной аналоговой шкале. На линейке внизу рисунка указывалась точка, соответствующая степени выраженности оцениваемого субъективного признака, усредненное за последние 3-е суток. Критерии интерпретации значений индекса были следующими: от 0 (нет заболевания) до 103 (максимально тяжелое течение АтД). АтД легкой степени тяжести соответствовал значению  $SCORAD < 25$ ; АтД средней степени тяжести соответствовал значению  $SCORAD$  от 25 до 50; тяжелый АтД - значению  $SCORAD > 50$  [211].

### **2.5.3.2 Оценка экземы с ориентацией на пациента**

#### **Patient-Oriented Eczema Measure**

Ориентированная на пациента оценка атопической экземы (РОЕМ) — это инструмент, используемый для мониторинга тяжести АтД за период одной предшествующей недели. Опросник составлен с фокусом на восприятие заболевания в том виде, в котором его ощущает пациент. РОЕМ подходит для использования в амбулаторных клиниках, при проведении аудитов, эпидемиологических исследованиях и КИ, рекомендован к использованию в клинических руководствах, в том числе изданных Национальным институтом здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE). РОЕМ рекомендован инициативой HOME (Harmonising Outcome Measures for Eczema) в качестве основного инструмента для измерения симптомов, сообщаемых пациентами, в исследованиях АтД [594, 239].

В данной работе РОЕМ использован как валидный простой инструмент для измерения тяжести экземы при АтД у взрослых на протяжении предшествующей обследованию недели. Баллы РОЕМ могут варьировать от 0 до 28 и чувствительны к изменениям как в амбулаторной практике, так и в ходе КИ. Применялись следующие критерии оценки состояния кожи пациентов с АтД в балльном выражении:

от 0 до 2 = чистая/ почти чистая кожа; от 3 до 7= легкая форма экземы; от 8 до 16 = умеренная форма экземы; от 17 до 24 = острая форма экземы; от 25 до 28 = тяжелая форма экземы.

Каждый из семи вопросов оценивался одинаково по шкале от 0 до 4. "Ни одного" - 0; 1-2 дня -1; 3-4 дня - 2; 5-6 дней - 3; каждый день -4. Если один вопрос был оставлен пациентом без ответа, он оценивался в 0 баллов, при этом баллы суммировались и представлялись как обычно, исходя из максимума в 28 баллов. Если два или более вопросов оставались без ответа, опросник не оценивался. Если были выбраны два или более вариантов ответа, фиксировался вариант ответа с наибольшим числом баллов [667, 177].

### **2.5.3.3 Опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями Dermatological Quality Life Index**

Индекс качества жизни в дерматологии (DLQI) – удобный в использовании валидированный опросник, самостоятельно заполняемый пациентами. В данной работе применялся для оценки КЖ пациентов с АтД и ХСК. Опросник DQLI применялся для оценки КЖ кожного заболевания на протяжении последней недели. Пациенты отвечали на 10 вопросов, отмечая наиболее подходящую ячейку. Каждый вопрос оценивался по шкале от 0 до 3 баллов. Нет-0, незначительно -1, достаточно сильно - 2, очень сильно - 3. Трактовка ответа на 7 вопрос: да-3; нет-0. Индекс рассчитывается путем суммирования баллов по каждому вопросу. Результат может варьироваться от 0 до 30 баллов. Максимальное значение индекса – 30. И чем ближе показатель к этой отметке — тем более негативно заболевание сказывается на КЖ пациента. 0-1 -кожное заболевание не влияет на жизнь пациента; 2-5 -заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента; 6-10 - заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента; 11-20 -заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента; 21-30 - заболевание чрезвычайно сильно влияет на жизнь пациента [416, 694].

### **2.5.3.4 Критерии оценки ответа на генно-инженерную биологическую терапию при атопическом дерматите**

Ответ на ГИБТ и другие виды терапии при АтД оценивался по следующим инструментальным критериям:

Опросники РОЕМ и DQLI использовались для субъективной оценки состояния пациентов и оценки ответа в динамике.

Оптимальным ответом по опроснику РОЕМ (Patient-Oriented Eczema Measure) считалось 0-2 балла, субоптимальным (легкий) - 3-7 баллов, 8-16 (средняя степень тяжести) и более баллов - отсутствие ответа на терапию по ощущениям пациента.(17-24 (тяжелый) , 25-28 (крайне тяжелый)) В нашей работе разделительной границей было 16 баллов: оптимальным ответом считался переход от тяжелой формы на предыдущие этапы и достижение 0-16 баллов при ответе, и 17 баллов и более при неответе. Индекс DLQI (Dermatology Life Quality Index) оценивался в диапазоне от 0 до 30 баллов, при этом диапазоны баллов указывали на следующее влияние на жизнь пациентов: 0-1 - отсутствие влияния; 6-10 - умеренное влияние; 11-20 - сильное влияние; 21-30 - чрезвычайно сильное влияние.

Тест DLQI критерии ответа на ГИБТ: оптимальный ответ - от 0 до 10 баллов. Умеренным ответом считалось снижение индекса DLQI на 4 балла и более после терапии, а оптимальным ответом - снижение до 0 или 1 балла после лечения. Минимальная разница в оценке изменений

составляет 4 балла, что соответствует критериям воспалительных заболеваний кожи. Трактовка определений предполагает следующее ранжирование: 0-1 — кожное заболевание не влияет на жизнь пациента, 2-5 заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента, 6-10 — заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента, 11-20 — заболевание оказывает сильное влияние на жизнь пациента, 21-30 — заболевание оказывает чрезвычайное влияние на жизнь пациента.

Критерии ответа по SCORAD. В данном случае применялись 2 системы критериев в зависимости от решаемых задач. В первой учитывались: полный ответ: от 0 до 25 баллов, частичный ответ от 26 до 50 баллов, отсутствие ответа – 51 и более баллов. Во втором случае: “ответ” считался от 0 до 50 баллов, отсутствие ответа («неответ») 51 балл и более.

#### **2.5.4 Тестовые оценочные инструменты, применявшиеся при хронической спонтанной крапивнице**

##### **2.5.4.1 Тест оценки активности крапивницы за 7 дней, Urticaria Activity Score 7, UAS7**

Тест контроля крапивницы 7 (UAS7) — это валидированный, простой в использовании инструмент для определения активности заболевания у пациентов с ХК (спонтанной и индуцированной). UAS7 разработан как ретроспективный инструмент и может быть оценен непосредственно, быстро и легко в момент представления любого пациента с ХК. Пограничное значение помогает отличить пациентов с различной степенью активности (тяжести) заболевания [657]. UAS 7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 ч за 7 последовательных дней. Тест оценки активности крапивницы 7 (UAS7) применялся в данном исследовании для инициальной оценки активности и определения тяжести ХК и для динамики на фоне проводимой терапии. [657, 641].

При анкетировании пациенты ежедневно 1 раз в день отмечали на бланке свою ретроспективную оценку за прошедшие 24 часа: 1) сколько волдырей появилось; 2) насколько выраженным был зуд кожи; 3) были ли другие симптомы (если да, то насколько они были выражены) и 4) принимал ли препараты по поводу крапивницы (и когда). В конце дневника было необходимо указать препараты, которые пациент принимал по поводу крапивницы. Балльную оценка подсчитывается по шаблону для подсчета баллов, или простым суммированием баллов.

Значения степени проявления интенсивности для зуда могут варьировать от 0 до 21 балла в неделю, где 0-нет; 1-легкие проявления, зуд присутствует, но не причиняет беспокойства, 2-средняя интенсивность зуда, беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон; 3-интенсивный зуд, тяжелый зуд, достаточно беспокоящий, нарушающий дневную активность и

сон. Значения степени проявления для количества волдырей могут варьировать от 0 до 21 балла в неделю {0-нет; 1-легкая (<20 волдырей/24 ч); 2-средняя (20–50 волдырей/24 ч); 3-интенсивная (>50 волдырей/24 ч или большие сливающиеся волдыри)}.

Соответственно, общее значение UAS 7 за неделю может составлять от 0 до 42 баллов.

**Категории контроля ХСК по UAS7**=0 баллов; хороший контроль – UAS7 = от 1 до 6 баллов; плохой контроль - UAS7 = от 7 до 15 баллов; нет контроля – UAS7= 16 и более баллов.

#### **2.5.4.2 Тест контроля симптомов крапивницы, Urticaria Control Test**

UST применяется для определения контроля симптомов ХСК и ХиндК у взрослых, исходя из самочувствия пациентов за последние 4 недели [232]. В данной работе UCT использовался как один из основных компонентов оценки ответа ГИБТ пациентов с ХСК. Пациенту требовалось ответить на 4 вопроса, касающихся контроля симптомов болезни, влияния на качество жизни, эффективности лечения, общего контроля заболевания.

Интерпретация результатов: Каждый ответ на вопрос оценивался в баллах от 0 до 4, (0 — наихудшее состояние, 4 — наилучшее состояние). Максимальная сумма баллов при ответах на вопросы - 16 демонстрирует полный контроль болезни.  $UCT \leq 11$  баллов свидетельствует о неконтролируемом течении ХК, пороговое значение 12 баллов.

#### **2.5.4.3 Опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями Dermatological Quality Life Index**

Опросник DQLI применялся для оценки КЖ кожного заболевания, в том числе ХСК и АтД, на протяжении недели перед визитом. Опросник DQLI применялся для оценки КЖ при кожном заболевании, в данной работе при ХСК и АтД, заполнялся на протяжении недели перед визитом. DQLI подробно описан в разделе 2.5.3.3 инструментальных тестирований при АтД [416].

#### **2.5.4.4 Балльная шкала активности ангиоотеков AAS7 за 7 дней Angioedema Activity Score**

Тест AAS7 (Angioedema Activity Score) применялся в работе для ретроспективной оценки активности ангиоотеков у взрослых пациентов за 7 дней, (1 неделю). Тест AAS7 является модификацией AAS, который был разработан группой ученых Шарите под руководством доктора Карстена Веллера и доктора Маркуса Мауэра. Пункты окончательного варианта опросника AAS были проверены на валидность и надежность [234].

Балльный индекс AAS7 — это валидированный, простой в использовании инструмент для определения активности заболевания у пациентов с рецидивирующим ангионевротическим отеком, независимо от его основных причин. AAS предназначен для использования пациентами для ежедневного документирования эпизодов отека, включая их продолжительность, тяжесть и влияние на повседневную деятельность и внешний вид.

AAS7 состоит из шести вопросов. 6 (в дни с ангионевротическим отеком), 1 (в дни без него). Ответ на первый вопрос таблицы не имеет баллов и не включается в подсчет значений. Основная форма AAS состоит из 5 вопросов. Подсчет значений AAS производится только медицинским персоналом. Значения между 0 и 3 рассчитываются для каждого поля, которое может быть отмечено пациентом. Все поля, отмеченные пациентом, суммируются [234].

Минимальное и максимальное значения баллов AAS за сутки равны от 0 до 15 баллов, соответственно, AAS7- за неделю составляет 0–105 баллов. Чем больше балл, тем сильнее выраженность симптомов ангиоотечков. Критерии оценки по шкале AAS-7 были следующие: менее 25 баллов соответствует легкому течению, 25-75 баллов – средней тяжести, более 75 баллов – тяжелому течению [33, 84].

#### **2.5.4.5 Критерии ответа на генно-инженерную биологическую терапию при хронической спонтанной крапивнице**

В данном диссертационном исследовании в качестве инструментальных критериев ответа на ГИБТ при ХСК применялись унифицированные балльные системы UAS 7 (оценка активности крапивницы) и UCT (тест контроля крапивницы) [350, 209, 47, 399]. Ниже приведены численные пороговые значения оценки ответа на ГИБТ.

По UAS7: 0 полный ответ, 1-6 - удовлетворительный, 16 и более - нет ответа.

По UCT:  $UCT \geq 12$  полный контроль заболевания;

«Полный ответ» определялся как  $UCT = 16$ ;

«Частичный ответ» определялся как  $UCT \geq 12$ ;

"Нет ответа" определялся как  $UCT < 12$ .

## **2.6 Базовые составляющие комплексного анализа результатов исследования**

### **2.6.1 Оценка безопасности и переносимости генно-инженерных биологических препаратов**

Безопасность и переносимость оценивалась по частоте НЯ, связанных с приемом БП, или серьезных НЯ, связанных с приемом БП; оценка безопасности и переносимости ГИБП проводилась согласно мониторингу клинических симптомов непереносимости (тошнота,

головная боль, рвота, боли в животе, увеличение размеров печени) и по лабораторным данным (изменения в клиническом анализе крови, клиническом анализе мочи, биохимическом анализе крови). Все процедуры проведены согласно актуальным формам регуляторных документов [45, 35].

### **2.6.2. Цифровая платформа, предназначенная для мультипараметрической регистрации данных**

В рамках проведенной работы была создана цифровая регистровая платформа, предназначенная для мультипараметрической регистрации всех данных инициального и динамических этапов наблюдения от верификации диагноза с учетом мультиморбидного фона и спектра сопутствующих заболеваний до динамического наблюдения пациентов, получающих ГИБТ по основным аллергическим нозологиям: тяжелая бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит, хроническая спонтанная крапивница. При создании программы были учтены возможности оценки клинико-функциональных, лабораторных показателей в динамике, последующего анализа эффективности и безопасности терапии с учетом фенотипа, предикторов ответа на разных сроках периода лечения с инновационным подходом ведения пациентов с высоким индексом полиморбидности (два и более заболевания со схожими патогенетическими звеньями развития заболеваний).

Функциональные возможности программы позволяют рационально применять и внедрять ГИБТ у пациентов с тяжелыми формами аллергических заболеваний, включая комплексную оценку эффективности и своевременного пересмотра терапии. Кроме того, с помощью компьютерных программ расширенного клинического регистра возможно отслеживание и проведение сравнительного анализа уровня КЖ пациентов различных фенотипов тяжелых форм аллергических патологий. По мере интеграции данных возможно проведение обучения систем искусственного интеллекта и разработки автоматизированных систем поддержки клинических решений для трудных клинических задач.

Основной гипотезой данного исследования предполагается, что внедрение **цифровой регистровой платформы** будет решать следующие ключевые функциональные задачи:

- Оценка инициальных характеристик основного заболевания с учетом его фенотипа.
- Комплексная оценка статуса мультиморбидных состояний и отслеживание их активности и тяжести в динамике на фоне ГИБТ.
- Оценка эффективности и безопасности ГИБТ у особых групп пациентов (пациенты с коморбидным фоном, включая онкологические сопутствующие заболевания)
- Анализ клинико-функциональных, лабораторных показателей.
- Поиск предикторов ответа на терапию и сроков реализации.



- Отслеживание и проведение сравнительного анализа КЖ пациентов с целью определения приоритетных групп.

- Обучение систем искусственного интеллекта

В данном исследовании и дальнейших научно-практических исследованиях, проводимых на базе расширенного клинического регистра, в анализ включали пациентов, подписавших информированное согласие.

В последующих главах все описанные исследования, посвященные изучению аспектов наблюдения пациентов с тяжелыми формами аллергических патологий и применение биопрепаратов, проводились на базе созданной регистровой платформы.

## **2.7 Статистическая обработка результатов**

### **2.7.1 Методы анализа данных**

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 на предмет соответствия нормальному распределению и отличного от нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для количественных показателей, имеющих нормальное распределение, использовали следующие описательные статистические методы: среднее арифметическое (М); стандартное отклонение (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю:

- нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента;
- отличное от нормального распределение, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю:

- нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях);

- отличное от нормального распределение, выполнялось с помощью Н-критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности категориальных показателей:

- критерий  $\chi^2$  –Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10);
- точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$ -Пирсона.

Корреляционную зависимость между количественными показателями, имеющих нормальное распределение, оценивали с помощью корреляции Пирсона. Корреляционную зависимость между количественными показателями, имеющих отличное от нормального распределение, оценивали с помощью корреляции Спирмена. Корреляционную зависимость между количественным и категориальным показателями, оценивали с помощью корреляции Спирмена. Корреляционную зависимость между категориальными показателями, оценивали с помощью корреляции Спирмена. При положительном значении коэффициента корреляции судили о прямой зависимости между признаками. При отрицательном значении коэффициента корреляции судили об обратной зависимости между признаками. Силу корреляционной связи оценивали согласно ранжированию в представленной таблице 2.4.

Таблица 2.4 — Интерпретация корреляций

| Значение коэффициента корреляции по модулю | Сила корреляционной связи |
|--------------------------------------------|---------------------------|
| от 0 до 0,3                                | очень слабая              |
| от 0,3 до 0,5                              | слабая                    |
| от 0,5 до 0,7                              | средняя                   |
| от 0,7 до 0,9                              | высокая                   |
| от 0,9 до 1                                | очень высокая             |

### **2.7.2 Технологии фенотипирования пациентов: машинное обучение и агломеративная кластеризация**

Фенотипирование пациентов происходило с использованием методов машинного обучения (ML). В основе разделения пациентов на фенотипы лежала агломеративная кластеризация (Agglomerative Clustering) [460]. Агломеративная кластеризация проста в реализации. Она строит иерархию кластеров, что позволяет анализировать данные на разных уровнях детализации, а количество кластеров определяется в процессе анализа иерархической структуры.

Для лучшей работы ML-алгоритмов проводили масштабирование количественных признаков, имеющих нормальное распределение, с использованием метода стандартного шкалирования (Standard Scaler) [571]. Признаки с отличным от нормального распределением масштабировали с помощью метода MinMax шкалирование (MinMaxScaler) [571]. Снижение размерности данных проводили при помощи метода стохастического вложения соседей с t-распределением (t-SNE). Основным гиперпараметром для t-SNE являлся perplexity (мера эффективного числа ближайших соседей) [702]. Поиск наилучшего значения perplexity для t-SNE использовали значение дивергенции Кульбаха-Лейблера [567].

Оценку оптимального числа кластеров проводили с использованием метрик качества кластеризация: индекс Дэвиса-Болдина [222], индекс Калински-Харабаса [172], коэффициента силуэта [403]. Оптимальное число кластеров (фенотипов) считали по двум из трех метрик (Индекс Дэвиса-Болдина и Коэффициент силуэта) было определено как 4. Для воспроизводимости экспериментов во всех методах использовали параметр `random_state = 42`.

### 2.7.3 Технология разработки прогностической модели эффективности терапии

Для разработки прогностической модели, предназначенной для предсказания эффективности терапии, использовали метод логистической регрессии (бинарной классификации). Для определения оптимальных параметров модели использовали сетку поиска (GridSearch), включающую параметры регуляризации (C) и их тип (penalty).

Для обучения и тестирования модели данные были разделены на обучающую и тестовую выборки в соотношении 1:4. Чтобы уменьшить вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов при обучении на тестовых данных, использовали кросс-валидацию с шагом в 5 исследуемых случаев.

Оценку значимости предикторов проводили с использованием метрики качества ROC-AUC и коэффициент детерминации ( $R^2$ ). Влияние предикторов на результат определяли с помощью **метода отношения шансов**, основанного на регрессионных коэффициентах модели логистической регрессии. Для нормализации коэффициентов использовалось экспоненциальное преобразование оценкой в 95% ДИ. Отношение шансов предиктора влияния на ответ было визуализировано на графиках **горизонтальной столбчатой диаграммы или типа «Forest plot»**.

В ходе данного исследования, соответственно поставленным задачам, при применении статистических методов, в том числе агломеративной кластеризации, были определены пределы (отсечки) клинических и иммунологических показателей для выявления дополнительных или уточняющих характеристик выявленных кластерных групп. В таблице 2.5 содержится список использованных показателей.

Таблица 2.5 — Интервалы клинических и иммунологических показателей использованных в исследовании при статистической обработке данных

| Показатель                                                               | Установленный интервал показателя | Примечание (нозология)            |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Уровень tIgE крови                                                       | $\leq 40$ МЕ/мл                   | Хроническая спонтанная крапивница |
| Уровень tIgE крови                                                       | $\leq 30$ МЕ/мл                   | Хроническая спонтанная крапивница |
| Эозинофилы крови (абс)                                                   | $\leq 50$ кл\мкл                  | Хроническая спонтанная крапивница |
| Базофилы крови (абс)                                                     | $\leq 20$ кл\мкл                  | Хроническая спонтанная крапивница |
| Положительный качественный анализ на антитела к ТПО + Уровень tIgE крови | $\leq 30$ МЕ/мл                   | Хроническая спонтанная крапивница |
| Положительный качественный анализ на антитела к ТПО + Уровень tIgE крови | $\leq 40$ МЕ/мл                   | Хроническая спонтанная крапивница |
| Эозинофилы крови (абс)                                                   | $> 490$ кл\мкл                    | Бронхиальная астма                |
| Эозинофилы крови (абс)                                                   | 300 - 490 кл\мкл                  | Бронхиальная астма                |
| Эозинофилы крови (абс) Эозинофилы крови                                  | 150 - 299 кл\мкл                  | Бронхиальная астма                |
| Базофилы крови (абс)                                                     | $\leq 10$ кл\мкл                  | Бронхиальная астма                |
| Примечание. Анти ТПО+IgE — специфический IgG к тиреопероксидазе          |                                   |                                   |

Таблица 2.6 — Критерии оценки ИМТ и возрастных периодов, использованных в исследовании

| Показатель | Интервалы                             | Заключение                  | Ссылка |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|--------|
| ИМТ        | Менее 18.5                            | дефицит массы тела          | 712    |
|            | 30–34.9                               | ожирение 1 степени          |        |
|            | 35–39.9                               | ожирение 2 степени          |        |
|            | более 40                              | ожирение 3 степени          |        |
|            | юноши: 17–21 год девушки: 16–20 лет   | Юношеский период            |        |
| Возраст    | мужчины: 21–35 лет женщины: 20–35 лет | Зрелый возраст (1-й период) | 7      |
|            | мужчины: 35–60 лет женщины: 35–55 лет | Зрелый возраст (2-й период) |        |
|            | 55/60—75 лет                          | Пожилой возраст             |        |
|            | 75–90 лет                             | Старческий возраст          |        |
|            | 90 лет и более                        | Долгожители                 |        |

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной главе отражены результаты научного поиска соответственно поставленным целям и задачам. Были использованы универсальные подходы не зависимо от нозологии и используемых моноклональных антител. Схема исследования строилась в несколько этапов. На первом этапе работы проводился описательный статистических анализ качественных и количественных переменных общей когорты пациентов кандидатов на ГИБТ с учетом специфики изучаемой нозологии с использованием программы IBM SPSS STATISTICS V-23. Далее для выбора наиболее значимых признаков, выполнялся анализ связей между анализируемыми клинико-anamnestическими, инструментальными и лабораторными признаками когорты, для которых количество пропусков данных в базе не превышало 30%, а коэффициент корреляции составил более 0,3 или менее  $-0,3$  со значением  $p < 0,05$ . Из списка характеристик были удалены признаки, обладающие мультикорнеальностью. Идентифицированные кластеры, полученные в результате агломеративной кластеризации, (см. гл.2), подвергались сравнительному анализу с выявлением типичных эндо-фенотипических признаков. На следующем этапе рассматривались результаты ответа на ГИБТ, полученные характеристики пациентов на визитах инициации терапии, сравнивались с динамикой изменений на фоне непрерывного лечения. При более углубленном анализе ответов и поиске предикторов отрицательного и положительного влияния на эффективность лечения применялись специфические для рассматриваемой нозологии индексы валидизированных инструментов. Оценка эффективности ГИБТ в каждой из контрольных точек осуществлялась с учетом динамики анализируемых инструментальных показателей и определением разнонаправленных совокупностей предикторов ответа методом отношения шансов на базе построения модели логистической регрессии.

#### **3.1 Характеристика когорт пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой, анализ результатов генно-инженерной биологической терапии**

В ретроспективное сравнительное исследование ГИБТ у 457 пациентов с неконтролируемой тБА, получавших один из 5 генно-инженерных биологических препаратов, проводилось на основании данных клинически расширенной регистровой платформы по профилю «аллергология-иммунология». В таблице 3.1 представлено количественная сегрегация пациентов в зависимости от получаемого первого ГИБП на протяжении 12 месяцев терапии. Все БП, применявшиеся в работе для лечения тБА ранее уже продемонстрировали положительные эффекты в отношении пациентов с высоким Т2 аллергическим и высоким Т2 неаллергическим фенотипами БА [175].

В таблице 3.1 представлено количество пациентов, получавших один из БП. Все 457 пациентов общей первичной когорты имели неконтролируемую тБА, АСТ <20 баллов, АСQ5 >1,5 баллов.

Таблица 3.1 — Распределение пациентов с тяжелой бронхиальной астмой по группам в зависимости от типа биологической терапии

| Препарат                                         | Абс. | %    | 95% ДИ      |
|--------------------------------------------------|------|------|-------------|
| Омализумаб                                       | 199  | 43,5 | 38,9 – 48,2 |
| Дупилумаб                                        | 140  | 30,6 | 26,4 – 35,1 |
| Бенрализумаб                                     | 45   | 9,8  | 7,3 – 13,0  |
| Меполизумаб                                      | 56   | 12,3 | 9,4 – 15,6  |
| Реслизумаб                                       | 17   | 3,7  | 2,2 – 5,9   |
| Примечание: 95% ДИ- доверительный интервал, t =2 |      |      |             |

По данным таблицы 3.1 наибольшее число пациентов получали омализумаб, (43,5%), на втором месте по численности когорты был дупилумаб, а наименьшее число больных (17 человек) лечились реслизумабом. В таблице Приложения 4 объединены количественные и категориальные характеристики когорт пациентов в зависимости от полученного БП. Анализ будет приведен в разделах соответственно ЛС.

### 3.1.1 Фенотипические характеристики общей когорты пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой, получавших биологические препараты

Данный раздел включает анализ первичной когорты, ее агрегативную кластеризацию, описание характеристик полученных фенотипов и первичную оценку ответов на ГИБТ. В таблице 3.2 последовательно представлены количественные и категориальные признаки первичной когорты пациентов неконтролируемой тБА, получавших ГИБТ.

Таблица 3.2 — Характеристики общей когорты пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с назначенной биологической терапией

| Показатели                                                  | M ± SD /<br>Me | 95% ДИ / IQR  | n   |
|-------------------------------------------------------------|----------------|---------------|-----|
| <b><i>А. Количественные признаки</i></b>                    |                |               |     |
| Возраст инициации терапии (лет)                             | 49             | 37 – 60       | 457 |
| Возраст дебюта астмы (симптомы) (лет)                       | 28             | 9 – 43        | 457 |
| Стаж заболевания с момента постановки диагноза БА (в годах) | 18             | 9 - 29        | 457 |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )                                    | 25,68          | 22,63 - 29,74 | 420 |
| Индекс курения                                              | 10             | 5 – 20        | 114 |
| Результат АСQ5                                              | 2,80           | 1,80 – 3,80   | 414 |
| Результат АСТ                                               | 14             | 9 – 18        | 456 |

Продолжение Таблицы 3.2

|                                                                                      |             |               |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|---------------|
| SNOTS инициально                                                                     | 53 ± 22     | 50 – 56       | 227           |
| Результат AQLQ-S                                                                     | 4           | 3,1 – 5       | 414           |
| Эозинофилы кл ×10 <sup>9</sup> /л,                                                   | 0,4         | 0,2 – 0,7     | 450           |
| tIgE МЕ/мл                                                                           | 237         | 93,35 – 561,5 | 451           |
| Индекс Тиффно (%)                                                                    | 74          | 64 – 83       | 448           |
| ОФВ1 (%)                                                                             | 78          | 60 – 91       | 451           |
| FeNOex ppb                                                                           | 23          | 12 – 45       | 295           |
| <b>Б. Категориальные признаки</b>                                                    |             |               |               |
| <b>Показатели</b>                                                                    | <b>Абс.</b> | <b>%</b>      | <b>95% ДИ</b> |
| Пол (женщины)                                                                        | 272         | 59,5          | 54,9 – 64,1   |
| Пол (мужчины)                                                                        | 185         | 40,5          | 35,9 – 45,1   |
| Возраст (>59 лет)                                                                    | 120         | 26,3          | 22,3 – 30,5   |
| Возраст (45–59 лет)                                                                  | 152         | 33,3          | 29,0 – 37,8   |
| Возраст (<45 лет)                                                                    | 185         | 40,5          | 35,9 – 45,1   |
| Возраст дебюта (>39 лет)                                                             | 135         | 29,5          | 25,4 – 34,0   |
| Возраст дебюта (<40 лет)                                                             | 322         | 70,5          | 66,0 – 74,6   |
| недостаток массы                                                                     | 12          | 2,9           | 1,5 – 4,9     |
| нормальный вес                                                                       | 179         | 42,6          | 37,8 – 47,5   |
| избыточный вес                                                                       | 130         | 31,0          | 26,6 – 35,6   |
| Ожирение:                                                                            |             |               |               |
| 1 ст                                                                                 | 66          | 15,7          | 12,4 – 19,6   |
| 2 ст                                                                                 | 24          | 5,7           | 3,7 – 8,4     |
| 3 ст                                                                                 | 9           | 2,1           | 1,0 – 4,0     |
| БА (атопический фенотип)                                                             | 245         | 53,6          | 48,9 – 58,3   |
| БА (неатопический фенотип)                                                           | 122         | 26,7          | 22,7 – 31,0   |
| БА (смешанный фенотип)                                                               | 90          | 19,7          | 16,1 – 23,6   |
| Наличие сопутствующего atopического дерматита                                        | 72          | 15,8          | 12,5 – 19,4   |
| Наличие тяжелого atopического дерматита, требующего назначения биологической терапии | 66          | 14,4          | 11,3 – 18,0   |
| Продолжение Таблицы 3.2                                                              |             |               |               |
| <b>Показатели</b>                                                                    | <b>Абс.</b> | <b>%</b>      | <b>95% ДИ</b> |
| Сценарий «атопического марша»                                                        | 39          | 8,5           | 6,1 – 11,5    |
| Атопический риноконъюнктивит                                                         | 304         | 66,5          | 62,0 – 70,8   |
| Полипозный риносинусит                                                               | 229         | 50,1          | 45,4 – 54,8   |
| ГЭРБ                                                                                 | 66          | 14,4          | 11,3 – 18,0   |
| Хроническая крапивница (сопутствующее)                                               | 12          | 2,6           | 1,4 – 4,5     |
| Ангиоотеки (сопутствующее)                                                           | 12          | 2,6           | 1,4 – 4,5     |
| Сенсибилизация к бытовым аллергенам                                                  | 242         | 53,0          | 48,3 – 57,6   |
| Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам                                            | 246         | 53,8          | 49,1 – 58,5   |
| Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам                                                | 252         | 55,1          | 50,5 – 59,8   |
| Сенсибилизация к аллергенам непатогенных плесневых грибов                            | 91          | 19,9          | 16,3 – 23,9   |
| Сенсибилизация к пищевым аллергенам                                                  | 69          | 15,1          | 11,9 – 18,7   |
| Моносенсибилизация к грибковым аллергенам                                            | 13          | 2,8           | 1,5 – 4,8     |
| Наличие сенсибилизации к 3 и более группам аллергенов                                | 184         | 40,3          | 35,7 – 44,9   |
| АСИТ в анамнезе                                                                      | 25          | 5,5           | 3,6 – 8,0     |

Продолжение Таблицы 3.2

|                                                                                                                                              |     |      |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|-------------|
| Непереносимость НПВП                                                                                                                         | 137 | 30,0 | 25,8 – 34,4 |
| Количество полипэктомий (2 и более)                                                                                                          | 94  | 41,0 | 34,6 – 47,7 |
| Курение                                                                                                                                      | 114 | 24,9 | 21,0 – 29,2 |
| Тип пищевой аллергии (перекрестная)                                                                                                          | 43  | 66,2 | 53,4 – 77,4 |
| Тип пищевой аллергии (истинная)                                                                                                              | 22  | 33,8 | 22,6 – 46,6 |
| ССЗ                                                                                                                                          | 146 | 31,9 | 27,7 – 36,4 |
| Наличие онкологии в анамнезе                                                                                                                 | 7   | 1,5  | 0,6 – 3,1   |
| Наличие СД                                                                                                                                   | 25  | 5,5  | 3,6 – 8,0   |
| Поражение почек                                                                                                                              | 5   | 1,1  | 0,4 – 2,5   |
| Бронхоэктазы                                                                                                                                 | 12  | 2,6  | 1,4 – 4,5   |
| Эозинофилы $>0,49 \times 10^9$                                                                                                               | 77  | 17,1 | 13,8 - 21   |
| Эозинофилы $(0,3 - 0,49) \times 10^9$                                                                                                        | 85  | 18,9 | 15,4 - 22,9 |
| Эозинофилы $(0,15 - 0,29) \times 10^9$                                                                                                       | 104 | 23,2 | 19,3 - 27,3 |
| Эозинофилы $(<0,15) \times 10^9$                                                                                                             | 183 | 40,8 | 36,2 - 45,5 |
| Уровень tIgE $<30$ МЕ/мл                                                                                                                     | 28  | 6,2  | 4,2 – 8,8   |
| ОФВ1 (%) (85 и более)                                                                                                                        | 167 | 37,0 | 32,6 – 41,7 |
| ОФВ1 (%) (60-84)                                                                                                                             | 175 | 38,8 | 34,3 – 43,5 |
| ОФВ1 (%) (менее 60)                                                                                                                          | 109 | 24,2 | 20,3 – 28,4 |
| Примечание: Ме – медиана; М-средняя; SD – доверительный интервал; IQR - межквартильный размах; n – количество; min – минимум; max - максимум |     |      |             |

В первичную когорту вошли 272 женщины и 185 мужчин, преобладал атопический фенотип БА 53,6%, неатопическая форма встречалась в 26,7% случаев и у 19,7% пациентов отмечена смешанная форма. Медиана возраста пациентов составила 49 [37–60] лет, причем 40,5% пациентов были моложе 45 лет. Возраст дебюта продемонстрировал значительный разброс (Ме = 28 [9–43] лет), при этом пациенты моложе 40 лет составляли 70,5% исследуемой когорты. Во всех случаях отмечена значительная продолжительность БА в годах от постановки диагноза до инициации ГИБТ, составившая 18 [9–29] лет. Расширенный спектр сенсibilизаций отмечался у 40,3% пациентов. Распространенность эпидермальной, бытовой и пылевой сенсibilизации была равноценной и колебалась вокруг 50%. Изолированно аллергия к плесневым грибам встречалась у 2,8% пациентов, а в сочетании с другими видами сенсibilизации в 19,9% случаев. Наличие сенсibilизации к пылевым аллергенам отмечено в 15,1% пациентов. Четверть когорты были курильщиками, индекс курения 10 пачек\лет, примерно столько же пациентов (23,4%) страдали ожирением, 15,7% когорты имели ожирение 1 степени, избыточный вес по ИМТ отмечен у 31% больных.

При оценке биомаркеров Т2-воспаления медиана исходного уровня ЭозК составила 0,4 [0,2–0,7] клеток/мкл, эозинофилию  $>0,49 \times 10^9$  имели 17% пациентов когорты, и ЭозК  $<0,15$  мкл  $\times 10^9$  – 41% больных. Медиана базофилов в периферическом кровотоке на момент инициации составила 0,05 [0,03–0,08] клеток/мкл, базопения менее  $10 \times 10^9$  встречалась в 85,4%. Концентрация tIg E составила 237 [93,35–561,5] МЕ/мл, tIg E меньше 30 МЕ/мл в 6% случаев.



Уровень FeNO<sub>ex</sub> составлял 23,0 (12,0–45,0) ppb. Закономерности развития «атопического марша» прослеживались в 8,5 % случаев. АтД диагностирован у 15,8% пациентов и тяжелое течение АтД наблюдалось у 14,4% пациентов. АРК отмечен в 66,5% больных. Инициальные значения ОФВ1 в интервале от 60–84% встречались у 38,8% пациентов, а менее 60% отмечались в 24,2% случаев. Индекс Тиффно преимущественно был в пределах нормы, 74[64-83] %.

Результаты оценки контроля БА и КЖ до начала ГИБТ составляли по вопросам ACQ5 - 2,80 [1,80–3,80] баллов, АСТ 14 [9–18] баллов, AQLQ 4 [3,1 – 5] баллов. SNOT22 у 227 пациентов с ХПРС -  $53 \pm 22$  (95% ДИ:50–56) баллов, среди них перенесших более 2-х полипэктомий было 94 (41%) человека.

### **3.1.1.1 Агломеративная кластеризация иерархической структуры первичной когорты пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой.**

В первичной когорте кандидатов на ГИБТ с целью определения групповых или отдельных взятых характеристик для дальнейшего определения предикторов ответа на ГИБТ применен метод агломеративной кластеризации. Наличие или отсутствие предикторов с отрицательным либо положительным влиянием на характер ответа оценивалось относительно нулевого значения экспоненты. В результате определены наиболее часто встречающиеся в первичной когорте три кластера, точнее «Типовых портрета» пациентов с неконтролируемой тБА. Распределение пациентов по 3-м кластерам представлено на рисунке 3.1. ФК1 составили 189 больных, ко второму кластеру принадлежало 154 пациента, а к третьему, самому малочисленному, принадлежало 114 случаев. Подробное описание фенотипических кластеров (ФК) представлено в таблице 3.3, анализ которой следует за таблицей.

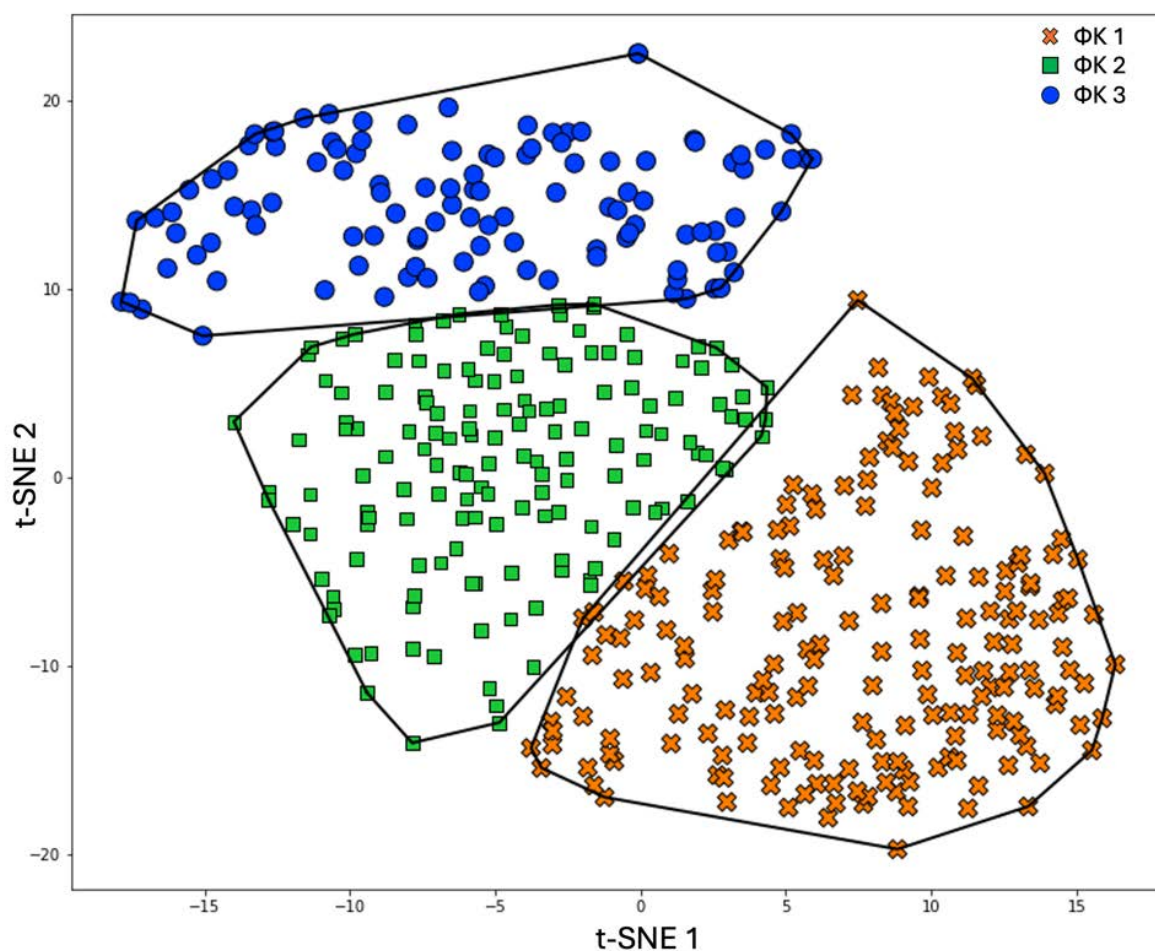


Рисунок 3.1 — Распределение пациентов когорты с тБА по фенотипическим кластерам

Таблица 3.3 — Кластерный анализ: описание фенотипических кластеров пациентов с тяжелой бронхиальной астмой на начальном этапе ГИБТ

| Показатели                            | ФК | Описательные статистики |               |     | P                                                                                                                                                |
|---------------------------------------|----|-------------------------|---------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       |    | M ± SD / Me             | 95% ДИ / IQR  | n   |                                                                                                                                                  |
| А. Количественные признаки            |    |                         |               |     |                                                                                                                                                  |
| Возраст инициации ГИБТ (лет)          | 1  | 54 ± 13                 | 52 – 56       | 189 | $< 0,0001^*$<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 2}} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 3}} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 3}} = 0,0062$ |
|                                       | 2  | 46 ± 15                 | 44 – 49       | 154 |                                                                                                                                                  |
|                                       | 3  | 41 ± 16                 | 38 – 43       | 114 |                                                                                                                                                  |
| Возраст дебюта астмы (симптомы) (лет) | 1  | 36                      | 24 – 47       | 189 | $< 0,0001^*$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 1}} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 1}} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 2}} = 0,0242$ |
|                                       | 2  | 22                      | 6 – 41        | 154 |                                                                                                                                                  |
|                                       | 3  | 11                      | 4 – 35        | 114 |                                                                                                                                                  |
| Длительность БА до инициации ГИБТ     | 1  | 16                      | 7 - 28        | 189 | 0,0784                                                                                                                                           |
|                                       | 2  | 18                      | 9 - 31,75     | 154 |                                                                                                                                                  |
|                                       | 3  | 18                      | 12 - 30       | 114 |                                                                                                                                                  |
| ИМТ                                   | 1  | 26,35                   | 23,57 - 29,75 | 169 | $0,0073^*$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 1}} = 0,0105$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 2}} = 0,0165$                                               |
|                                       | 2  | 26,37                   | 22,51 - 31,14 | 142 |                                                                                                                                                  |
|                                       | 3  | 24,84                   | 21,22 - 27,47 | 109 |                                                                                                                                                  |
| Индекс курения                        | 1  | 12                      | 5 – 25        | 54  | 0,2399                                                                                                                                           |
|                                       | 2  | 10                      | 6 – 20        | 36  |                                                                                                                                                  |
|                                       | 3  | 8                       | 2 – 17        | 24  |                                                                                                                                                  |

Продолжение Таблицы 3.3

|                                   |   |         |               |     |                                                                                      |
|-----------------------------------|---|---------|---------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Результат ACQ5                    | 1 | 3,00    | 2,20 – 3,80   | 173 | < 0,0001*<br>pФК 3 – ФК 1 < 0,0001<br>pФК 3 – ФК 2 < 0,0001                          |
|                                   | 2 | 3,00    | 2,60 – 3,80   | 127 |                                                                                      |
|                                   | 3 | 1,20    | 0,45 – 2,55   | 114 |                                                                                      |
| Результат АСТ                     | 1 | 13      | 9 – 17        | 188 | < 0,0001*<br>pФК 3 – ФК 1 < 0,0001<br>pФК 3 – ФК 2 < 0,0001                          |
|                                   | 2 | 12      | 9 – 16        | 154 |                                                                                      |
|                                   | 3 | 19      | 14 – 21       | 114 |                                                                                      |
| SNOTS 22                          | 1 | 59      | 42 – 70       | 147 | 0,0002*<br>pФК 3 – ФК 1 = 0,0001<br>pФК 3 – ФК 2 = 0,0037                            |
|                                   | 2 | 59      | 34 – 76       | 39  |                                                                                      |
|                                   | 3 | 41      | 22 – 53       | 41  |                                                                                      |
| Результат AQLQ                    | 1 | 3,5     | 3 – 4,3       | 174 | < 0,0001*<br>pФК 3 – ФК 1 < 0,0001<br>pФК 3 – ФК 2 < 0,0001                          |
|                                   | 2 | 3,6     | 2,9 – 4,4     | 127 |                                                                                      |
|                                   | 3 | 5,5     | 4,5 – 6,2     | 113 |                                                                                      |
| Эозинофилы кл ×10 <sup>9</sup> /л | 1 | 0,445   | 0,23 – 0,712  | 188 | 0,0120*<br>pФК 2 – ФК 1 = 0,0209<br>pФК 3 – ФК 2 = 0,0321                            |
|                                   | 2 | 0,307   | 0,17 – 0,617  | 150 |                                                                                      |
|                                   | 3 | 0,445   | 0,220 – 0,705 | 112 |                                                                                      |
| tIgE                              | 1 | 165,30  | 53,90 – 390   | 185 | < 0,0001*<br>pФК 2 – ФК 1 = 0,0009<br>pФК 3 – ФК 1 < 0,0001<br>pФК 3 – ФК 2 = 0,0017 |
|                                   | 2 | 275,00  | 127 – 514,6   | 153 |                                                                                      |
|                                   | 3 | 466,00  | 145–2000      | 113 |                                                                                      |
| Индекс Тиффно                     | 1 | 67 ± 15 | 65 – 69       | 185 | < 0,0001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,0001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,0001                          |
|                                   | 2 | 77 ± 14 | 75 – 79       | 153 |                                                                                      |
|                                   | 3 | 80 ± 12 | 78 – 82       | 110 |                                                                                      |
| ОФВ1 (%)                          | 1 | 67 ± 24 | 64 – 70       | 187 | < 0,0001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,0001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,0001<br>pФК 2 – ФК 3 = 0,0036 |
|                                   | 2 | 79 ± 18 | 76 – 81       | 153 |                                                                                      |
|                                   | 3 | 86 ± 19 | 83 – 90       | 111 |                                                                                      |
| ОФВ1 (л)                          | 1 | 2       | 1 – 3         | 185 | < 0,0001*<br>pФК 2 – ФК 1 < 0,0001<br>pФК 3 – ФК 1 < 0,0001<br>pФК 3 – ФК 2 < 0,0001 |
|                                   | 2 | 2       | 2 – 3         | 152 |                                                                                      |
|                                   | 3 | 3       | 2 – 4         | 110 |                                                                                      |
| FeNOex (ppb)                      | 1 | 24      | 14 – 53       | 139 | 0,0715                                                                               |
|                                   | 2 | 20      | 11 – 43       | 73  |                                                                                      |
|                                   | 3 | 21      | 11 – 38       | 83  |                                                                                      |

**Б. Категориальные признаки**

| Показатели                | ФК                      |                         |                        | P                                                                                    |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | ФК 1, n(%)              | ФК 2, n(%)              | ФК 3, n(%)             |                                                                                      |
| Пол<br>Женский<br>Мужской | 124 (65,6)<br>65 (34,4) | 102 (66,2)<br>52 (33,8) | 46 (40,4)<br>68 (59,6) | < 0,0001*<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001<br>pФК 2 – ФК 3 < 0,001                            |
| Возраст (<45 лет)         | 48 (25,4)               | 65 (42,2)               | 72 (63,2)              | < 0,0001*<br>pФК 1 – ФК 2 = 0,0026<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,0001<br>pФК 2 – ФК 3 = 0,0031 |
| Возраст (45-59 лет)       | 72 (38,1)               | 55 (35,7)               | 25 (21,9)              |                                                                                      |
| Возраст (>59 лет)         | 69 (36,5)               | 34 (22,1)               | 17 (14,9)              |                                                                                      |

Продолжение Таблицы 3.3

|                                                           |            |            |           |                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------|------------|------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст дебюта (<39 лет)                                  | 115 (60,8) | 113 (73,4) | 94 (82,5) | 0,0002*                                                                                                                                       |
| Возраст дебюта (>40 лет)                                  | 74 (39,2)  | 41 (26,6)  | 20 (17,5) | $p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 2} = 0,0290$<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 3} = 0,0002$                                                          |
| Дефицит массы тела                                        | 3 (1,8)    | 5 (3,5)    | 4 (3,7)   | 0,199                                                                                                                                         |
| нормальный вес                                            | 73 (43,2)  | 55 (38,7)  | 51 (46,8) |                                                                                                                                               |
| избыточный вес                                            | 53 (31,4)  | 38 (26,8)  | 39 (35,8) |                                                                                                                                               |
| ожирение 1 ст                                             | 25 (14,8)  | 32 (22,5)  | 9 (8,3)   |                                                                                                                                               |
| ожирение 2 ст                                             | 11 (6,5)   | 8 (5,6)    | 5 (4,6)   |                                                                                                                                               |
| ожирение 3 ст                                             | 4 (2,4)    | 4 (2,8)    | 1 (0,9)   |                                                                                                                                               |
| БА (атопический фенотип)                                  | 32 (16,9)  | 141 (91,6) | 72 (63,2) |                                                                                                                                               |
| БА (неатопическая фенотип)                                | 102 (54,0) | 0 (0,0)    | 20 (17,5) | < 0,0001*<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 2} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 3} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 2}} - \text{ФК 3} < 0,0001$ |
| БА (смешанный фенотип)                                    | 55 (29,1)  | 13 (8,4)   | 22 (19,3) |                                                                                                                                               |
| Наличие тяжелого АтД                                      | 4 (2,1)    | 12 (7,8)   | 50 (43,9) | < 0,0001*<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 2} = 0,0132$<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 3} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 2}} - \text{ФК 3} < 0,0001$ |
| Наличие «Атопического марша»                              | 0 (0,0)    | 2 (1,3)    | 37 (32,5) | < 0,0001*<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 3} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 2}} - \text{ФК 3} < 0,0001$                                             |
| АРК                                                       | 67 (35,4)  | 140 (90,9) | 97 (85,1) | < 0,0001*<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 2} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 3} < 0,0001$                                             |
| ХПРС                                                      | 148 (78,3) | 40 (26,0)  | 41 (36,0) | < 0,0001*<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 2} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 3} < 0,0001$                                             |
| ГЭРБ                                                      | 31 (16,4)  | 16 (10,4)  | 19 (16,7) | 0,2132                                                                                                                                        |
| ХСК (сопутствующая)                                       | 4 (2,1)    | 4 (2,6)    | 4 (3,5)   | 0,7634                                                                                                                                        |
| Ангиоотеки (сопутствующее)                                | 6 (3,2)    | 3 (1,9)    | 3 (2,6)   | 0,7791                                                                                                                                        |
| Сенсибилизация к бытовым аллергенам                       | 49 (25,9)  | 117 (76,0) | 76 (66,7) | < 0,0001*<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 2} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 3} < 0,0001$                                             |
| Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам                 | 47 (24,9)  | 117 (76,0) | 82 (71,9) | < 0,0001*<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 2} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 3} < 0,0001$                                             |
| Сенсибилизация к пылевым аллергенам                       | 43 (22,8)  | 121 (78,6) | 88 (77,2) | < 0,0001*<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 2} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 3} < 0,0001$                                             |
| Сенсибилизация к аллергенам непатогенных плесневых грибов | 21 (11,1)  | 33 (21,4)  | 37 (32,5) | < 0,0001*<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 2} = 0,0181$<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 3} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 2}} - \text{ФК 3} = 0,0422$ |
| Сенсибилизация к пищевым аллергенам                       | 5 (2,6)    | 20 (13,0)  | 44 (38,6) | < 0,0001*<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 2} = 0,0002$<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 3} < 0,0001$<br>$p_{\text{ФК 2}} - \text{ФК 3} < 0,0001$ |
| Моносенсибилизация к грибковым аллергенам                 | 11 (5,8)   | 1 (0,6)    | 1 (0,9)   | 0,0057*<br>$p_{\text{ФК 1}} - \text{ФК 2} = 0,0286$                                                                                           |

Продолжение Таблицы 3.3

|                                                                                                                                              |                  |                |                |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Сенсибилизация к 3 и более группам аллергенов                                                                                                | 23 (12,2)        | 89 (57,8)      | 72 (63,2)      | < 0,0001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,0001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,0001                          |
| Наличие АСИТ                                                                                                                                 | 1 (0,5)          | 9 (5,8)        | 15 (13,2)      | < 0,0001*<br>pФК 1 – ФК 2 = 0,0072<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,0001<br>pФК 2 – ФК 3 = 0,0382 |
| Непереносимость НПВП                                                                                                                         | 94 (49,7)        | 16 (10,4)      | 27 (23,7)      | < 0,0001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,0001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,0001<br>pФК 2 – ФК 3 = 0,0034 |
| Количество полипэктомий (2 и более)                                                                                                          | 66 (44,6)        | 9 (22,5)       | 19 (46,3)      | 0,0313*<br>pФК 1 – ФК 2 = 0,0340<br>pФК 2 – ФК 3 = 0,0482                            |
| Курение                                                                                                                                      | 54 (28,6)        | 36 (23,4)      | 24 (21,1)      | 0,2934                                                                               |
| ССЗ                                                                                                                                          | 70 (37.0)        | 55 (35.7)      | 21 (18.4)      | 0.0016*<br>pФК 1 – ФК 3 = 0.0018<br>pФК 2 – ФК 3 = 0.0038                            |
| Наличие онкологических заболеваний                                                                                                           | 4 (2.1)          | 2 (1.3)        | 1 (0.9)        | 0.6678                                                                               |
| СД                                                                                                                                           | 15 (7.9)         | 7 (4.5)        | 3 (2.6)        | 0.1192                                                                               |
| Поражение почек                                                                                                                              | 3 (1.6)          | 2 (1.3)        | 0 (0.0)        | 0.4178                                                                               |
| Бронхоэктазы                                                                                                                                 | 7 (3.7)          | 4 (2.6)        | 1 (0.9)        | 0.3291                                                                               |
| Эозинофилы (>0,49) x 10 <sup>9</sup>                                                                                                         | 29 (15,4)        | 32 (21,3)      | 16 (14,4)      | 0,0819                                                                               |
| Эозинофилы (0,3 - 0,49) x 10 <sup>9</sup>                                                                                                    | 30 (16)          | 37 (24,7)      | 18 (16,2)      |                                                                                      |
| Эозинофилы (0,15 - 0,29) x 10 <sup>9</sup>                                                                                                   | 42 (22,3)        | 33 (22)        | 29 (26,1)      |                                                                                      |
| Эозинофилы <0,15 x 10 <sup>9</sup>                                                                                                           | 87 (46,3)        | 48 (32)        | 48 (43,2)      |                                                                                      |
| Уровень tIgE ≤40 МЕ/мл                                                                                                                       | <b>23 (12.4)</b> | <b>2 (1.3)</b> | <b>3 (2.7)</b> | < 0.0001*<br>pФК 1 – ФК 2 = 0.0003<br>pФК 1 – ФК 3 = 0.0074                          |
| ОФВ1 (%) (>80)                                                                                                                               | 46 (24.6)        | 59 (38.6)      | 62 (55.9)      | < 0.0001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0.0001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0.0001<br>pФК 2 – ФК 3 = 0.0208 |
| ОФВ1 (%) (60-80)                                                                                                                             | 64 (34.2)        | 73 (47.7)      | 38 (34.2)      |                                                                                      |
| ОФВ1 (%) (<60)                                                                                                                               | 77 (41.2)        | 21 (13.7)      | 11 (9,9)       |                                                                                      |
| Примечание: Me – медиана; M-средняя; SD – доверительный интервал; IQR - межквартильный размах; n – количество; min – минимум; max – максимум |                  |                |                |                                                                                      |

В ФК1 преобладал неатопический фенотип тБА (54%), реже встречались смешанный вариант тБА в 29,1% и атопический фенотип в 16,9%. Пациенты с неатопическим фенотипом БА не были представлены во ФК2. В этой когорте в подавляющем большинстве случаев определялся атопический вариант, (91,6%), соответственно, смешанная форма была зарегистрирована в 8,4% случаев. В ФК3 основная доля приходилась на пациентов с атопическим фенотипом БА (63,2%). Пациенты с неатопическим и смешанным фенотипом БА были распределены поровну (17,5% и

19,3%, соответственно). Доля мужчин в ФК3 составляла 59,6%, а в 1-ом и 2-ом ФК преобладали женщины и составляли 65,6% и 66,2% ( $p < 0,001$ ).

Сравнение исходных результатов оценки уровня КЖ пациентов показало, что по баллам AQLQ во всех ФК наблюдалось снижение КЖ, наиболее негативно доминировал по уровню КЖ ФК3, 5,5 [4,6–6,2], меньшим бременем снижения уровня КЖ обладал ФК2.

Частота встречаемости сопутствующего тяжелого АТД была статистически значимо выше для ФК3 (43,9%), по сравнению со 2-ым и 1-ым ФК, 2,1% и 7,8% соответственно,  $p < 0,001$ . Сценарий «атопического марша» не прослеживался в 1-ом фенотипе. Атопический марш встречался в 25 раз реже у пациентов со ФК2 по сравнению с пациентами 3-его ФК ( $p < 0,001$ ).

АРК был статистически значимо чаще выявлен как сопутствующее заболевание у пациентов 2-го ФК (90,9%) по сравнению с 1-м (35,4%) и 3-м (85,1%) ( $p < 0,001$ ). Кроме того, АРК встречался в 2,4 раза чаще в 3-м ФК по сравнению со 2-м ( $p < 0,001$ ).

ХПРС существенно преобладал у пациентов с тБА из ФК1, (78,3%), по сравнению с пациентами из 2-го (26%) и 3-го (36%) ФК ( $p < 0,001$ ). Критерием тяжести ХПРС считалась кратность полипэктомий (2 и более), и данному показателю значимо чаще соответствовали пациенты из первого (44,6%) и третьего (46,3%) ФК по сравнению со ФК2 (22,5%) ( $p = 0,0313$ ). Оценка тяжести ринопатологии проводилась по SNOT22 и во всех 3-х ФК данный показатель был высоким, но в 1-ом и 2-ом ФК был значимо выше 59 [42-70], чем результат в 3-ем ФК - 41 [22-53] по медиане ( $p < 0,0002$ ).

При анализе сопутствующей соматической патологии было обнаружено, что в 1-ом и 2-ом ФК чаще отмечены пациенты с ССЗ (37% и 35,7% случаев соответственно) и ожирением (25,4% и 28,6% случаев соответственно) по сравнению с другими ФК ( $p = 0,0016$  и  $p = 0,0092$ , соответственно).

Встречаемость сенсibilизации к бытовым аллергенам была выше у пациентов 2-го в 2,93 раза и 3-го в 2,57 раза ФК по сравнению с 1-ым ФК ( $p < 0,001$ ). Аналогичная тенденция прослеживалась в случаях реакции на эпидермальные аллергены, во 2-ом и 3-ем ФК, частота встречаемости была выше в 3,05 и 2,89 раза по сравнению с ФК1 ( $p < 0,001$ ). Сенсibilизация к пылевцевым аллергенам во 2-ом (78,6%) и 3-ем (77,2%) ФК была в 3,44 и 3,4 раза выше, соответственно, по сравнению с ФК1 (22,8%) ( $p < 0,001$ ). Частота сенсibilизации к аллергенам непатогенных плесневых грибов была достоверно выше в ФК3, по сравнению со 2-ым и 1-ым ФК ( $p < 0,001$ ). Схожая тенденция прослеживалась и в случае сенсibilизации к аллергенам непатогенных плесневых грибов для ФК2 по сравнению с ФК1. В ФК1 частота встречаемости была выше в 1,93 раза ( $p < 0,001$ ), что было аналогично со сенсibilизацией к пищевым аллергенам. Однако частота регистрации для ФК1 и ФК2 по сравнению с 3-им ФК была ниже в 14,85 и 2,97 раза, соответственно ( $p < 0,001$ ). Встречаемость пищевой аллергии в ФК2 была выше

в 5 раз по сравнению с ФК1 ( $p<0,001$ ). Моновариант сенсibilизации к аллергенам непатогенных плесневых грибов регистрировался чаще в ФК1 (5,8%) по сравнению со 2-м, 0,6%, и 3-им, 0,9%, ФК, ( $p=0,0057$ ). Сочетание более 3-х вариантов сенсibilизации встречались чаще в 3-ем ФК, в 63,2%, чуть реже во 2-ом, 57,8%, и значительно реже по сравнению со 2-ым и 3-им в ФК1, 12,2% ( $p<0,001$ ).

Пациенты, ранее получавшие АСИТ, значимо чаще регистрировались в 3-ем (13,2%) ФК по сравнению с 1-ым (0,5%) и 2-ым (5,8%) ФК ( $p<0,001$ ). Частота курсов АСИТ была в 11,6 раз выше для 2-го ФК по сравнению с 1-ым ( $p<0,001$ ).

Непереносимость НПВП была значимо выше у пациентов, вошедших в 1-ый ФК (49,7%) по сравнению со 2-ым (10,4%) и 3-им (23,7%) ФК ( $p<0,001$ ). В когорте ФК3 непереносимость НПВП встречалась в 2,28 раза чаще по сравнению с пациентами из ФК2 ( $p=0,0034$ ).

При анализе пороговых значений tIgE (tIgE1 < 40МЕ/мл и tIgE2 < 30МЕ/мл) частота регистрации tIgE1 и tIgE2 была выше для пациентов с БА, вошедших в ФК1 (21,1% и 12,4% соответственно), по сравнению со ФК2 и ФК3 ( $p<0,001$ ). При сравнении частоты встречаемости показателей IgE1 и IgE2 внутри ФК1 обнаружено, что IgE1 встречался в 1,7 раза чаще, чем IgE2 ( $p=0,026$ ).

Функциональные показатели: ОФВ1 в ФК3 при пороговом значении в «85% и более» определялся в 55,9%, что было значимо чаще по сравнению с «ОФВ1 от 60% до 84%» (34,2%) и «ОФВ1 менее 60%» (9,9%) ( $p<0,001$ ). Для ФК2 чаще регистрировались пациенты с «ОФВ1 от 60% до 84%» (47,7%) по сравнению с «ОФВ1 со значениями 85% и более» (38,6%), и «ОФВ1 менее 60%» (13,7%) ( $p<0,001$ ), а для ФК1 пациенты с «ОФВ1 менее 60%» в 41,2% случаев по сравнению с «ОФВ1 85% и более» (24,6%) и «ОФВ1 от 60% до 84%» (34,2%) ( $p<0,001$ ).

На рисунке 3.2 на основании полученных категориальных фенотипических признаков каждого кластера построен радарный график, который служит дополнением к итоговому описанию клинических «портретов пациентов» первичной когорты, представленного после рисунка.

Специфические характеристики ФК пациентов с тБА с низким контролем были достоверно ограничены определенным комплексом признаков, рисунок 3.2. Исходные результаты оценки уровня КЖ пациентов показало, что по баллам индекс AQLQ во всех ФК был снижен, тяжелее всего состояние КЖ было в ФК3 и составило 5,5 [4,6–6,2] баллов, наименьшего внимания по данному показателю заслуживали пациенты, попавшие в ФК2.

Для ФК1 было характерно: преобладание характеристик неатопического фенотипа тБА (54%) в сочетании со смешанным вариантом (29,1%), atopическая форма составляла – 16,9%; полностью отсутствовали сочетания сопутствующих заболеваний с Т2 паттерном по типу «атопического марша», в 49,7% случаев отмечалась непереносимость НВПС, в 78,3%

сопутствующий ХПРС; соответствующий тяжелому течению по кратности полипэктомий (две и более в анамнезе) встречался у 66 человек (44,6%), то есть почти половина пациентов кластера имела астматическую триаду Самтера (Фернана-Видаля); частота сенсibilизации к непатогенным плесневым грибам была ниже, чем в других ФК и составляла 11,1%. Низкие значения tIgE крови ( $\leq 40$  МЕ /мл) чаще встречались в данном кластере (12,4 % против 1,3% и 2,7% во ФК2 и ФК3, соответственно).

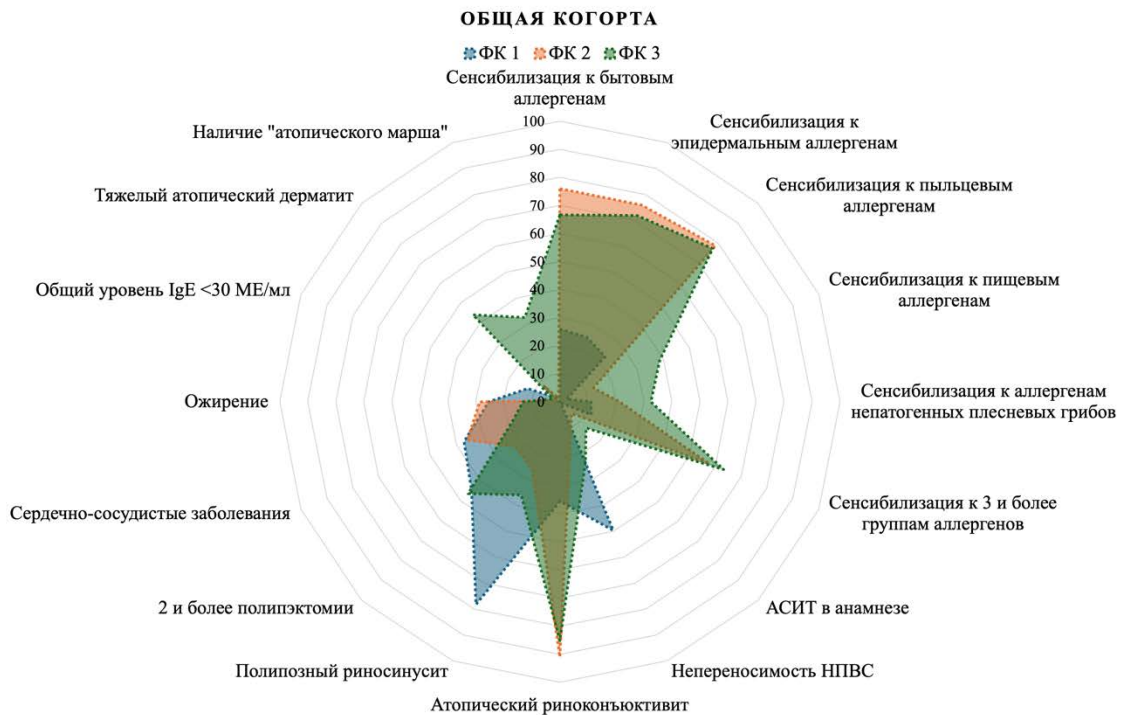


Рисунок 3.2 — Радарный анализ категориальных признаков в зависимости от фенотипического кластера пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

ФК2 отличался доминированием аллергической формы БА с атопическим фенотипом (91,6%), смешанный вариант зарегистрирован только в 8,4% случаев; была отмечена частота встречаемости сенсibilизации к бытовым, эпидермальным и пылевым аллергенам. По данным AQLQ уровень КЖ был выше по сравнению с другими фенотипами.

Отличительными особенностями ФК3 являлись: превалирование атопии при БА (63,2%); незначительный гендерный сдвиг в сторону мужского пола (59,6%) по сравнению с другими кластерами; высокая частота встречаемости АРК и тяжелого течения ХПРС с самым высоким среди ФК доли в процентах (46,3%) повторных полипэктомий в анамнезе (две и более). Как правило, отмечался расширенный спектр сенсibilизации с высокой частотой встречаемости чувствительности к бытовым, эпидермальным, пылевым, и грибковым аллергенам; сенсibilизация к пищевым аллергенам определялась в 38,6% случаев, когда как в других кластерах процент встречаемости не превышал 13% во ФК2, а в ФК1 был равен 2,6%. В ФК3 по результатам AQLQ отмечались наиболее высокие баллы, то есть пациенты имели самые низкие



показатели КЖ по сравнению с другими кластерными фенотипами.

Таким образом, пациенты ФК2 и ФК3 преимущественно принадлежат к атопическому фенотипу неконтролируемой тБА, но имеют диаметрально противоположные изменения уровня КЖ по индексу AQLQ. Самый низкий уровень КЖ среди выявленных ФК у больных ФК3 является отражением массивного эозинофильного воспалительного ответа, также объясняющего признаки сопутствующего тяжелого ХПРС с неоднократными рецидивами после повторных полипэктомий в анамнезе.

### **3.1.1.2 Оценка ответа на генно-инженерную биологическую терапию с различным механизмом действия у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в зависимости от принадлежности к фенотипическому кластеру**

Полученные в результате агломеративной кластеризации фенотипические категории пациентов были проанализированы с целью определения особенностей ответов на ГИБТ в зависимости от типа БП и сроков проводимого лечения. Мониторинг характера ответов проводился на сроке 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев терапии.

Исследование референций ответа на ГИБТ на основании значений индексов валидных инструментов оценки уровня контроля, КЖ и функционального показателя ОФВ1 в точках мониторинга ГИБТ наглядно представлено на тепловых картах по каждому фенотипу, рисунки 3.3–3.5. На указанных рисунках справа по вертикали расположена цветовая шкала с соответствующими долями в процентном выражении с отмеченными уровнями долей в процентах. Слева по вертикали перечислены критерии ответа в зависимости от теста с номером точки мониторинга и с указанием характера положительного ответа, снизу по горизонтали каждый столбец обозначен названием БП. С целью улучшения статистической сопоставимости анализируемых ответов, пациенты, получавшие меполизумаб или реслизумаб, были объединены в одну когорту по механизму действия препаратов.

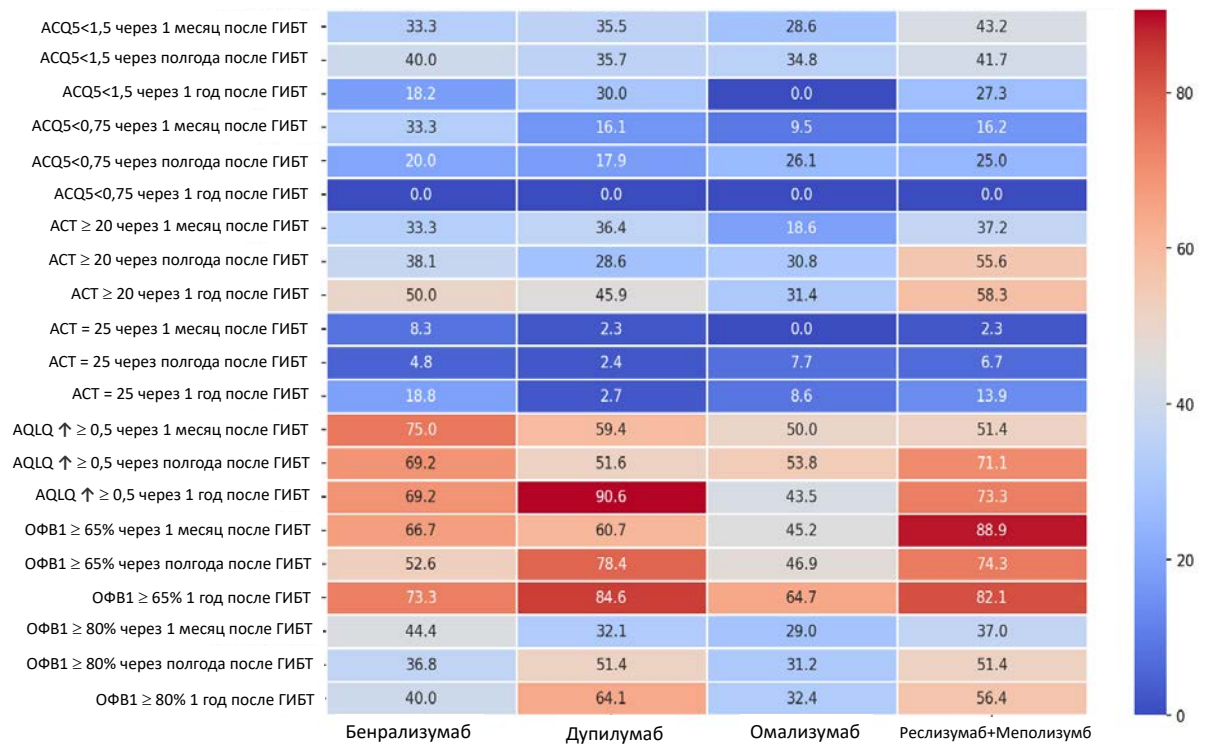


Рисунок 3.3 — Характер ответа на терапию в ФК 1 тБА в зависимости от ГИБТ

Согласно тепловой карте, рисунок 3.3, при оценке ответа на терапию внутри ФК1 (на терапии омализумабом (n=49), дупилумабом (n=59), бенрализумабом (n=29), меполизумаб/реслизумаб (n=52)) наибольшая частота ответа в точке ACQ5\_3 (соответствие критериям частичного и полного ответа) была у пациентов, принимавших дупилумаб, 30%, и меполизумаб+реслизумаб, 27,3%, по сравнению с остальными препаратами,  $p=0,0364$ . В точке ACT\_2 ( $\geq 20$  баллов) определялась наибольшая частота ответа для пациентов, принимавших препараты меполизумаб или реслизумаб (55,6%) по сравнению с остальными препаратами,  $p=0,0414$ . В точке AQLQ\_3 наибольшая частота ответов наблюдалась у пациентов, принимавших дупилумаб (90,6%), и была выше по сравнению с бенрализумабом, (69,2%), в 1,3 раза, в 2,1 раза с омализумабом, (43,5%), и БП меполизумабом или реслизумабом, 73,3%,  $p=0,0021$ . В точке ОФВ1(%)<sub>1</sub> ( $\geq 65\%$ ) наибольшая частота ответов регистрировалась для комбинации препаратов с анти-IL 5 механизмом действия (88,9%) по сравнению с остальными БП,  $p=0,0065$ . В точке ОФВ1(%)<sub>2</sub> ( $\geq 65\%$ ) наибольшей частотой ответов обладали дупилумаб (78,4%) и препараты с анти-IL5 механизмом действия (74,3%),  $p=0,0174$ . В точке ОФВ1(%)<sub>3</sub> ( $\geq 80\%$ ), наибольшей частотой ответов на терапию обладали пациенты получавшие дупилумаб (64,1%) по сравнению с остальными препаратами. Наименьшая частота ответов была у омализумаба, (32,4%). В остальных анализируемых точках статистически значимых различий не обнаружено.

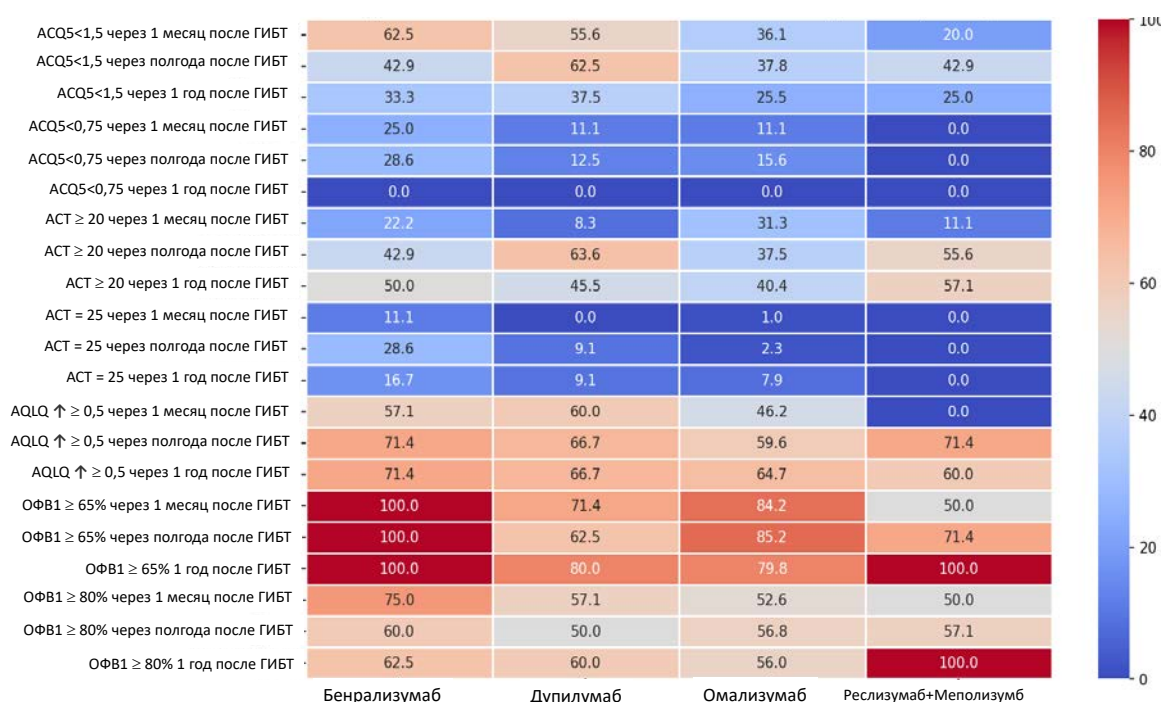


Рисунок 3.4 — Характер ответа на терапию в фенотипическом кластере 2 тБА в зависимости от ГИБТ

Согласно рисунку 3.4 внутри ФК2 (на терапии омализумабом (n=117), дупилумабом (n=17), бенрализумабом (n=10), меполизумаб/реслизумаб (n=10)) в точках 1,2,3 по показателю «ОФВ1 ≥ 65%» отмечено 100% ответов на терапию бенрализумабом, в тоже время анти-IL5 БП (реслизумаб + меполизумаб) в 100% случаев продемонстрировали ответ по показателю «ОФВ1 ≥ 80%» после года терапии и соответственно в 100% по критерию «ОФВ1 ≥ 65%» после 6-ти месяцев ГИБТ. Терапевтические эффекты анти-IL5 БП в целом не зависят от уровней tIgE и атопических признаков у пациентов с тБА, и есть данные о незначительно лучших эффектах связанных с бенрализумабом у пациентов с расширенным спектром сенсibilизации [587, 139]. Эти результаты предоставляют врачам дополнительные критерии при необходимости выбора БП при тБА, учитывая наличия тождественных показаний для назначений молекул с разным механизмом действия.

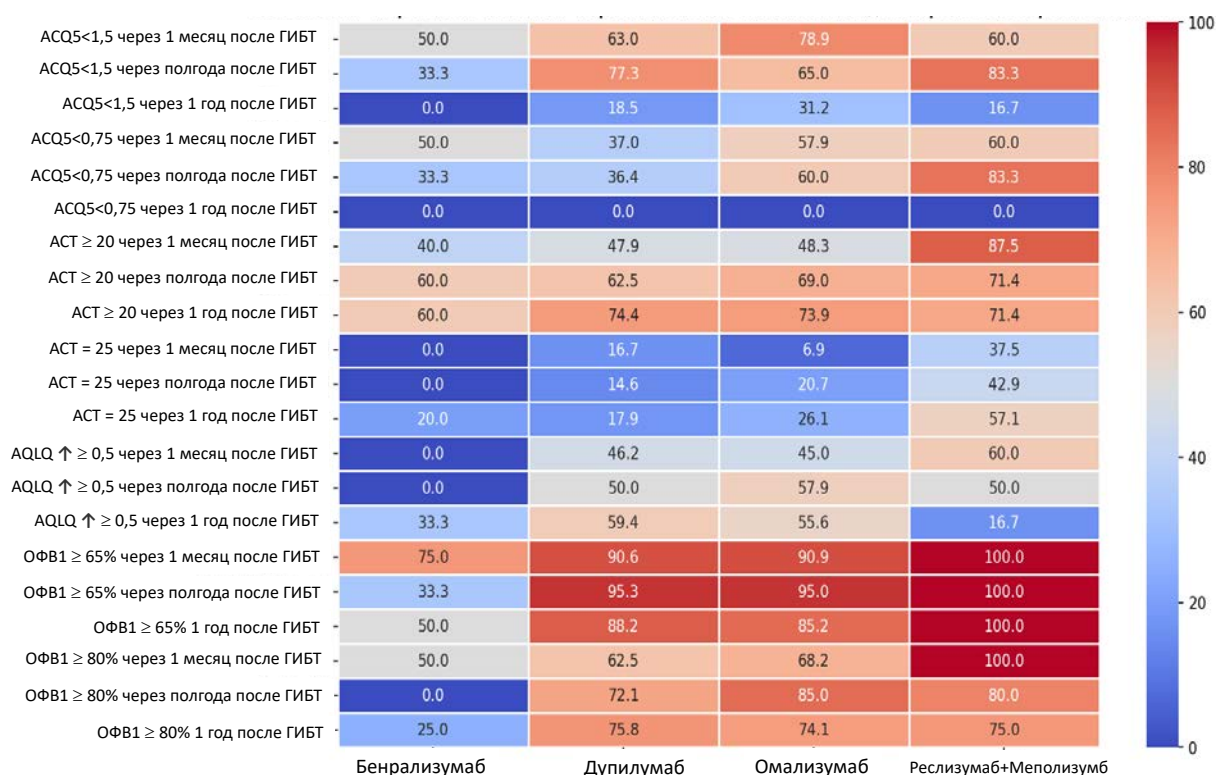


Рисунок 3.5 — Характер ответа на терапию в фенотипическом кластере 3 тБА в зависимости от ГИБТ

Согласно тепловой карте рисунка 3.5, по результатам оценки ответа на терапию в зависимости от БП внутри ФК3 (на терапии омализумабом (n=33), дупилумабом (n=64), бенрализумабом (n=6), меполизумаб/реслизумаб (n=11)) в точке «ОФВ1 (%)\_2» - ≥65% наибольшая частота ответов была у пациентов на терапии препаратами с анти-IL- 5 механизмом действия «меполизумаб/реслизумаб», 100%,  $p=0,0007$ . Однако у пациентов на терапии омализумабом (95%) и дупилумабом (95,3%) была тоже значимо высокая частота ответов. В точке «ОФВ1(%)<sub>2</sub> ≥80%» наибольшая частота ответа на терапию у пациентов, получавших омализумаб (85%) либо на БП меполизумаб/реслизумаб (80%), меньшей частотой характеризуются ответы на терапию дупилумабом (72,1%) по сравнению с пациентами, получившими бенрализумаб,  $p=0,0207$ .

В процессе оценки возможности достижения поставленных целей терапии на этапах динамического мониторинга, включая сравнительный анализ по заявленным конечным точкам между ФК, доминирующими в когорте ТБА, были рассмотрены группы пациентов, получавших омализумаб и дупилумаб, так как эти БП были представлены во всех 3-х когортах кластерных фенотипов. Оценка эффективности терапии МАт в каждой из контрольных точек осуществлялась с учетом динамики анализируемых показателей, составляющих следующие домены:

- уровень контроля БА: доли пациентов с достигнутыми значениями ACQ5 ≥1,5 (неконтролируемая астма), <1,5 (частично и хорошо контролируемая астма) и <0,75 баллов

(хорошо контролируемая БА); доли пациентов с достигнутыми значениями АСТ <20 неконтролируемая БА),  $\geq 20$  (частично и хорошо контролируемая БА) и 25 (хорошо контролируемая БА) баллов;

- состояние ОФВ1: доли пациентов с достигнутыми значениями пре-ОФВ1 (до применения бронхолитика) <65% (выраженное снижение),  $\geq 65\%$  (пациенты с нормальными и умеренно сниженными значениями ОФВ1) и  $\geq 80\%$  (оптимальное значение) от должной величины;

- уровень КЖ: доля пациентов с увеличением AQLQ на  $\geq 0,5$  балла от исходного значения и/или значение AQLQ 7 баллов;

- уменьшение риска обострений БА (доля пациентов с отсутствием обострений БА, требующих эскалации ГКС (включая добавление сГКС или небулизированных форм иГКС).

Результаты сравнительного анализа включали только значимые различия ( $p < 0,05$ ), данные по омализумабу представлены в таблице 3.4, а по дупилумабу в таблице 3.5. Согласно полученным результатам, наиболее неблагоприятным прогнозом ответа по комплексу параметров был определен ФК1, как в когорте пациентов, получавших дупилумаб, так и в когорте анти Ig-E терапии. В подгруппе омализумаба пациенты, относившиеся ко 2-му и 3-ему ФК, имели равные позиции по достижению оптимального и стойкого ответа по функциональным показателям, 3-й фенотип занимал лидирующие позиции по благоприятному профилю ответа.

Таблица 3.4 — Анализ ответа на терапию омализумабом в зависимости от фенотипа тБА

| Признак                             | Фенотипические кластеры БА |            |            | <i>P</i> |
|-------------------------------------|----------------------------|------------|------------|----------|
|                                     | ФК 1, n(%)                 | ФК 2, n(%) | ФК 3, n(%) |          |
| АСQ5 < 1,5 через 1 месяц ГИБТ       | 6 (28,6)                   | 13 (36,1)  | 15 (78,9)  | 0,002    |
| АСQ5 < 1,5 через 1 год ГИБТ         | 0 (0)                      | 12 (25,6)  | 5 (31,3)   | 0,018    |
| АСQ5 < 0,75 через 1 месяц ГИБТ      | 2 (9,5)                    | 4 (11,1)   | 11 (57,9)  | <0,001   |
| АСQ5 < 0,75 через полгода ГИБТ      | 6 (26,1)                   | 7 (15,6)   | 12 (60)    | 0,001    |
| АСТ $\geq 20$ через 1 месяц ГИБТ    | 8 (18,6)                   | 31 (31,3)  | 14 (48,3)  | 0,028    |
| АСТ $\geq 20$ через полгода ГИБТ    | 12 (30,8)                  | 33 (37,5)  | 20 (69)    | 0,003    |
| АСТ $\geq 20$ через 1 год ГИБТ      | 11 (31,4)                  | 36 (40,4)  | 17 (73,9)  | 0,004    |
| АСТ = 25 через полгода ГИБТ         | 3 (7,7)                    | 2 (2,3)    | 6 (20,7)   | 0,003    |
| АСТ = 25 через 1 год ГИБТ           | 3 (8,6)                    | 7 (7,9)    | 6 (26,1)   | 0,039    |
| ОФВ1 $\geq 65\%$ через 1 месяц ГИБТ | 14 (45,2)                  | 64 (84,2)  | 20 (90,9)  | <0,001   |

Продолжение Таблицы 3.4

|                                    |           |           |           |        |
|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|
| ОФВ1 $\geq$ 65% через полгода ГИБТ | 15 (46,9) | 69 (85,2) | 19 (95)   | <0,001 |
| ОФВ1 $\geq$ 80% через 1 месяц ГИБТ | 9 (29)    | 40 (52,6) | 15 (68,2) | 0,014  |
| ОФВ1 $\geq$ 80% через полгода ГИБТ | 10 (31,3) | 46 (56,8) | 17 (85)   | <0,001 |
| ОФВ1 $\geq$ 80% через 1 год ГИБТ   | 11 (32,4) | 47 (56)   | 20 (74,7) | 0,004  |

Таблица 3.5 — Достоверные различия по ответу на терапию дупилумабом в зависимости от фенотипа в общей когорте

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

### 3.1.2 Оценка ответа на отдельно взятые биологические препараты у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа тяжелой бронхиальной астмы

#### 3.1.2.1 Характеристики когорты пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших омализумаб, с последующей оценкой эффективности терапии

Когорту пациентов, получавших омализумаб, составляли 199 больных, из них 129 женщин и 70 мужчин, большая часть больных относилась к периоду зрелости, младше 59 лет - 76,9%. С этой возрастной категорией, по-видимому, связана высокая доля сопутствующих ССЗ - 35,7%. В большинстве случаев была диагностирована аллергическая БА, атопического клинического фенотипа (78,4%), смешанный в 21,4% случаев. Исходя из результатов агломеративной кластеризации первичной когорты, в большинстве случаев определялся 2-й ФК, 58,8 %, доли 1-го и 3-го составляли 24,6 % и 16,6%. Дебют БА в большинстве случаев (73,9%) отмечался в возрасте до 40 лет. Медиана продолжительности БА до назначения ГИБТ составляла **10 [10,5-31,5] лет.**

Показатели инструментальных методов на инициальном этапе ГИБТ свидетельствовали о неконтролируемом течении БА и снижении КЖ и составляли: **АСQ5 - 2,80 [2,80; 3,60] баллов; АСТ - 14 [10; 18] баллов; AQLQ - 4±1,25. Биомаркеры T2-воспаления имели следующие показатели: исходный уровень ЭозК составил 0,258 [0,11-0,42] 10<sup>9</sup>клеток/мкл, концентрация tIg E – 234,0 [110,9-415] МЕ/мл, доля tIg E ≤ 30 МЕ – 2,5%, уровень FeNOex – 20,0 [IQR 12–41] ppb. Основные показатели спирометрии: ОФВ1 в % 77±21; ОФВ1 в л2 [2-3]; индекс Тиффно 20 [12-41].**

Сопутствующие T2 типа воспалительные заболевания встречались редко, за исключением АРК -87,4%, «атопический марш» отмечен у 1 пациента, (0,5%), тяжелый АтД у 4-х больных, (2%).

ХПРС страдали 29,1% больных «когорты омализумаба», 27,6% перенесли более 2-х полипэктомий. SNOT-22 в этой подгруппе пациентов составлял - 49±23 (95% ДИ: ).

Сочетание более 3-х типов сенсibilизаций отмечено у 52,3% пациентов, АСИТ применялся в 8,5% случаев, считая от общего числа – 199 человек. Распространенность наиболее частых типов сенсibilизации была равномерной: к бытовым аллергенам (71,4%), эпидермальным (71,4 %), пыцевым (72,4%). Сенсibilизация к аллергенам плесневых грибов встречалась у 21,1% больных, из них в моноварианте в 3% от общей когорты. Пищевая аллергия определена у 23 пациентов. Непереносимость НВПС встречалась у 21,6% случаев.

Трудно модифицируемые состояния были представлены ожирением и никотиновой зависимостью. Медиана индекса составляла Ме 26,19 IQR [22,7;30,49] , ожирение было диагностировано в 26,1% случаев, доля ожирения 1-ой степени составляла 16,1% когорты, нормальный вес и избыточный вес встречались примерно с одной частотой, 37,6% и 31,7%, соответственно. Сопутствующий ГЭРБ, часто связанный с избыточной массой тела, встречался в 13,1 % случаев. Удельный вес курильщиков составлял 23,1% от «группы омализумаба». Медианное значение индекса курения составлял 10 [7-21] пачка/лет.

Далее в когорте «омализумаба» была проведена агрегативная кластеризация с последующим сравнительным анализом клинико-anamнестических, функциональных и лабораторных показателей полученных фенотипических кластеров. В результате были сформированы 4-ре ФК пациентов, рисунок 3.6. Самым многочисленным кластером были 77 пациентов с характеристиками 1 -го ФК, 2-ой и 3-ий ФК мало отличались по числу случаев 43 и 46 человек, соответственно, и наименьшее число больных принадлежали к 4-му ФК – 33 пациента. В таблице 3.6 отражены категориальные и количественные характеристики сформированных ФК. Описание вышеуказанных фенотипических характеристик ФК приведено после вышеуказанных таблиц.



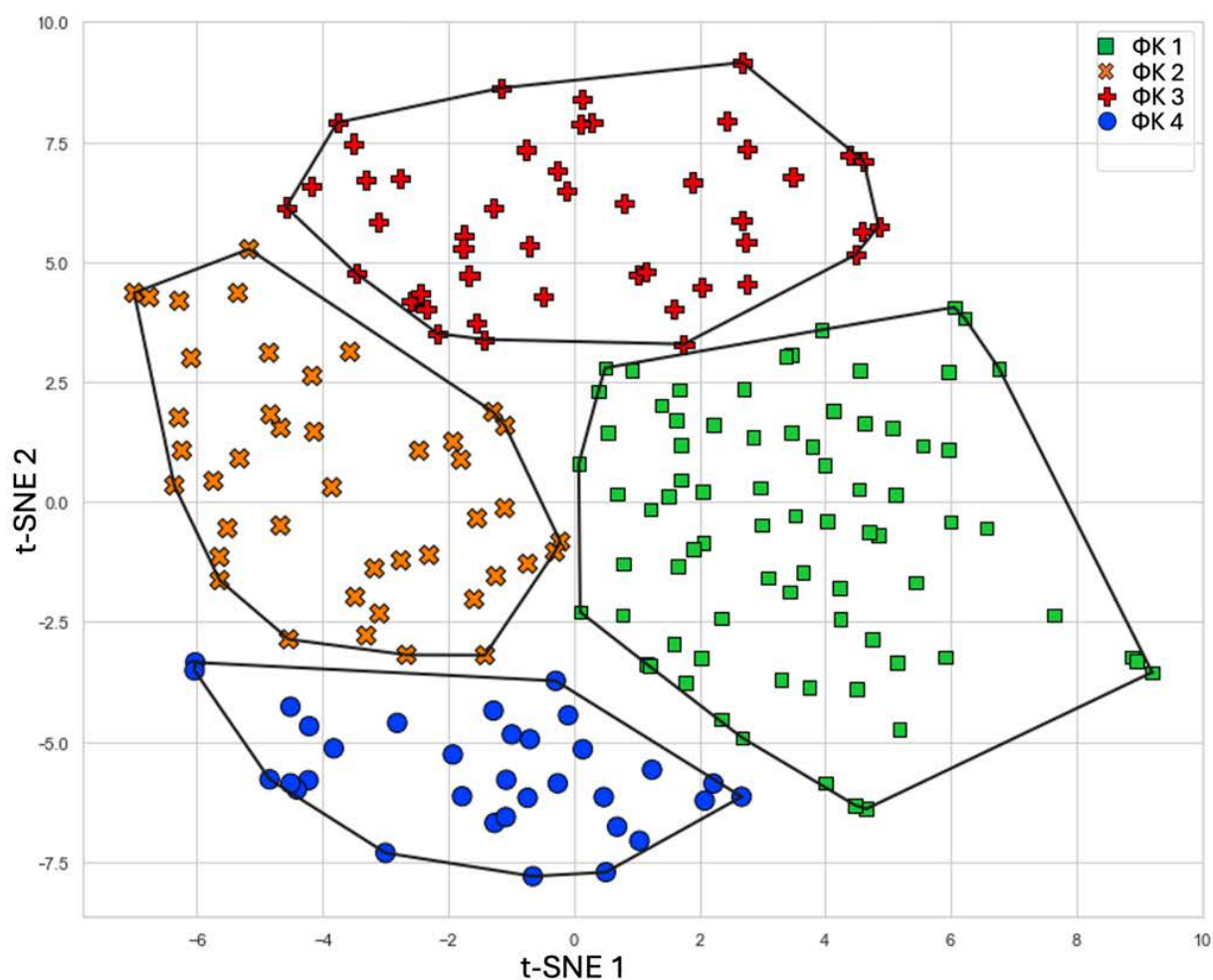


Рисунок 3.6 — Распределение пациентов с тБА, получающих омализумаб, по группам с помощью кластерного анализа

Таблица 3.6 — Характеристики пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, кому была назначена терапия омализумабом

| Показатели                 | Фенотипические кластеры |           |           |           | P                                                                                                        |
|----------------------------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | ФК 1                    | ФК 2      | ФК 3      | ФК 4      |                                                                                                          |
| А. Категориальные признаки |                         |           |           |           |                                                                                                          |
| Возраст (<45 лет)          | 49 (63,6)               | 9 (21)    | 5 (10,9)  | 20 (60,6) | < 0,001*<br>рФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>рФК 1 – ФК 3 < 0,001<br>рФК 2 – ФК 4 = 0,002<br>рФК 3 – ФК 4 < 0,001 |
| Возраст (45-59 лет)        | 18 (23,4)               | 17 (39,5) | 25 (54,3) | 10 (30,3) |                                                                                                          |
| Возраст (>59 лет)          | 10 (13)                 | 17 (39,5) | 16 (34,8) | 3 (9,1)   |                                                                                                          |
| Возраст дебюта (<40 лет)   | 63 (81,8)               | 26 (60,5) | 32 (69,6) | 27 (81,8) | 0,044                                                                                                    |
| Возраст дебюта (≥40 лет)   | 14 (18,2)               | 17 (39,5) | 14 (30,4) | 6 (18,2)  |                                                                                                          |
| Пол                        |                         |           |           |           | 0,240                                                                                                    |
| Женский                    | 47 (61,0)               | 32 (74,4) | 32 (69,6) | 18 (54,5) |                                                                                                          |
| Мужской                    | 30 (39,0)               | 11 (25,6) | 14 (30,4) | 15 (45,5) |                                                                                                          |



Продолжение Таблицы 3.6

|                                                           |           |           |           |           |                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Фенотип БА (атопический)                                  | 74 (96,1) | 20 (46,5) | 38 (82,6) | 24 (72,7) | < 0,001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 4 = 0,005<br>pФК 2 – ФК 3 = 0,005                         |
| Фенотип БА (смешанный)                                    | 3 (3,9)   | 23 (53,5) | 8 (17,4)  | 9 (27,3)  |                                                                                                          |
| Тяжелый atopический дерматит                              | 2 (2,6)   | 1 (2,3)   | 0 (0,0)   | 1 (3,0)   | 0,735                                                                                                    |
| Атопический марш                                          | 1 (1,3)   | 0 (0,0)   | 0 (0,0)   | 0 (0,0)   | 0,661                                                                                                    |
| АРК                                                       | 74 (96,1) | 32 (74,4) | 36 (78,3) | 32 (97,0) | < 0,001*<br>pФК 1 – ФК 2 = 0,002<br>pФК 1 – ФК 3 = 0,009<br>pФК 2 – ФК 4 = 0,030                         |
| ХПРС                                                      | 11 (14,3) | 25 (58,1) | 11 (23,9) | 11 (33,3) |                                                                                                          |
| ГЭРБ                                                      | 7 (9,1)   | 5 (11,6)  | 6 (13,0)  | 8 (24,2)  | < 0,001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 2 – ФК 3 = 0,005                                                 |
| ХСК (сопутствующая)                                       | 0 (0,0)   | 1 (2,3)   | 2 (4,3)   | 1 (3,0)   | 0,189                                                                                                    |
| Ангиоотеки (сопутствующие)                                | 1 (1,3)   | 4 (9,3)   | 1 (2,2)   | 1 (3,0)   | 0,384                                                                                                    |
| Сенсибилизация к бытовым аллергенам                       | 63 (81,8) | 27 (62,8) | 27 (58,7) | 25 (75,8) | 0,131                                                                                                    |
| Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам                 | 67 (87,0) | 24 (55,8) | 26 (56,5) | 25 (75,8) | 0,022*<br>pФК 1 – ФК 3 = 0,031                                                                           |
| Сенсибилизация к пыцевым аллергенам                       | 67 (87,0) | 30 (69,8) | 18 (39,1) | 29 (87,9) | < 0,001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001                                                 |
| Сенсибилизация к аллергенам непатогенных плесневых грибов | 15 (19,5) | 7 (16,3)  | 11 (23,9) | 9 (27,3)  |                                                                                                          |
| Сенсибилизация к пищевым аллергенам                       | 15 (19,5) | 2 (4,7)   | 1 (2,2)   | 5 (15,2)  | < 0,001*<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001<br>pФК 2 – ФК 3 = 0,015<br>pФК 3 – ФК 4 < 0,001                         |
| Моносенсибилизация к грибковым аллергенам                 | 0 (0,0)   | 1 (2,3)   | 5 (10,9)  | 0 (0,0)   | 0,638                                                                                                    |
| Наличие 3-х и более групп сенсибилизации                  | 56 (72,7) | 15 (34,9) | 12 (26,1) | 21 (63,6) | 0,011*<br>pФК 1 – ФК 3 = 0,035                                                                           |
| АСИТ в анамнезе                                           | 6 (7,8)   | 2 (4,7)   | 1 (2,2)   | 8 (24,2)  | 0,004*<br>pФК 1 – ФК 3 = 0,019                                                                           |
| Непереносимость НПВП                                      | 7 (9,1)   | 18 (41,9) | 6 (13,0)  | 12 (36,4) | < 0,001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 4 = 0,003<br>pФК 2 – ФК 3 = 0,009<br>pФК 3 – ФК 4 = 0,044 |
|                                                           |           |           |           |           |                                                                                                          |

Продолжение Таблицы 3.6

|                                         |           |           |           |           |                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Количество полипэктомий (2-е и более)   | 0 (0,0)   | 6 (24,0)  | 5 (45,5)  | 5 (45,5)  | 0,049*                                                                                                                                                                                       |
| Курение                                 | 23 (29,9) | 10 (23,3) | 7 (15,2)  | 6 (18,2)  | 0,257                                                                                                                                                                                        |
| Эозинофилы (>0,49)                      | 15 (20,3) | 12 (28,6) | 8 (17,8)  | 7 (21,9)  | 0,166                                                                                                                                                                                        |
| Эозинофилы (0,3–0,49)                   | 17 (22,9) | 15 (35,7) | 6 (13,3)  | 5 (15,6)  |                                                                                                                                                                                              |
| Эозинофилы (0,15–0,29)                  | 21 (28,4) | 7 (16,7)  | 17 (37,8) | 8 (25)    |                                                                                                                                                                                              |
| Эозинофилы (<0,15)                      | 21 (28,4) | 8 (19)    | 14 (31,1) | 12 (37,5) |                                                                                                                                                                                              |
| Уровень tIgE ≤30 МЕ/мл                  | 2 (2,6)   | 1 (2,4)   | 1 (2,2)   | 1 (3,0)   | 0,997                                                                                                                                                                                        |
| ОФВ1 (%) (менее 60)                     | 6 (7,9)   | 8 (18,6)  | 25 (54,3) | 1 (3,1)   | < 0,001*<br>p <sub>ФК 1 – ФК 2</sub> = 0,001<br>p <sub>ФК 1 – ФК 3</sub> < 0,001<br>p <sub>ФК 2 – ФК 3</sub> = 0,001<br>p <sub>ФК 2 – ФК 4</sub> = 0,001<br>p <sub>ФК 3 – ФК 4</sub> < 0,001 |
| ОФВ1 (%) (60–84)                        | 25 (32,9) | 26 (60,5) | 20 (43,5) | 10 (31,2) |                                                                                                                                                                                              |
| ОФВ1 (%) (85 и более)                   | 45 (59,2) | 9 (20,9)  | 1 (2,2)   | 21 (65,6) |                                                                                                                                                                                              |
| ССЗ                                     | 24 (31,2) | 15 (34,9) | 23 (50,0) | 9 (27,3)  | 0,121                                                                                                                                                                                        |
| Онкологические заболевания              | 0 (0,0)   | 1 (2,3)   | 1 (2,2)   | 1 (3,0)   | 0,567                                                                                                                                                                                        |
| СД                                      | 5 (6,5)   | 3 (7,0)   | 3 (6,5)   | 0 (0,0)   | 0,507                                                                                                                                                                                        |
| Поражение почек                         | 1 (1,3)   | 1 (2,3)   | 1 (2,2)   | 0 (0,0)   | 0,835                                                                                                                                                                                        |
| Бронхоэктазы                            | 1 (1,3)   | 0 (0,0)   | 2 (4,3)   | 1 (3,0)   | 0,470                                                                                                                                                                                        |
| Ожирение                                | 15 (19,5) | 13 (30,2) | 17 (37,0) | 7 (21,2)  | 0,148                                                                                                                                                                                        |
| <i>Б. Количественные признаки</i>       |           |           |           |           |                                                                                                                                                                                              |
| Возраст включения в регистр             | ФК 1      | 40        | 32 – 53   | 77        | < 0,001*<br>p <sub>ФК 2 – ФК 1</sub> < 0,001<br>p <sub>ФК 3 – ФК 1</sub> < 0,001<br>p <sub>ФК 4 – ФК 2</sub> < 0,001<br>p <sub>ФК 4 – ФК 3</sub> < 0,001                                     |
|                                         | ФК 2      | 57        | 48 – 64   | 43        |                                                                                                                                                                                              |
|                                         | ФК 3      | 55        | 49 – 64   | 46        |                                                                                                                                                                                              |
|                                         | ФК 4      | 41        | 32 – 50   | 33        |                                                                                                                                                                                              |
| Возраст дебюта астмы (симптомы) в годах | 1         | 13        | 4 – 33    | 77        | < 0,001*<br>p <sub>ФК 2 – ФК 1</sub> < 0,001<br>p <sub>ФК 3 – ФК 1</sub> = 0,008<br>p <sub>ФК 4 – ФК 2</sub> = 0,006                                                                         |
|                                         | 2         | 33        | 24 – 52   | 43        |                                                                                                                                                                                              |
|                                         | 3         | 28        | 17 – 44   | 46        |                                                                                                                                                                                              |
|                                         | 4         | 12        | 6 – 37    | 33        |                                                                                                                                                                                              |
| Длительность БА до назначения ГИБТ      | 1         | 12        | 4 – 32    | 77        | < 0,001*<br>p <sub>ФК 2 – ФК 1</sub> < 0,001<br>p <sub>ФК 3 – ФК 1</sub> = 0,006<br>p <sub>ФК 4 – ФК 2</sub> = 0,006                                                                         |
|                                         | 2         | 33        | 24 – 52   | 43        |                                                                                                                                                                                              |
|                                         | 3         | 28        | 17 – 44   | 46        |                                                                                                                                                                                              |
|                                         | 4         | 12        | 6 – 37    | 33        |                                                                                                                                                                                              |
| Индекс курения                          | 1         | 10        | 4 – 18    | 23        | 0,033*<br>p <sub>ФК 3 – ФК 1</sub> = 0,032                                                                                                                                                   |
|                                         | 2         | 16        | 10 – 22   | 10        |                                                                                                                                                                                              |
|                                         | 3         | 21        | 18 – 41   | 7         |                                                                                                                                                                                              |
|                                         | 4         | 8         | 7 – 18    | 6         |                                                                                                                                                                                              |
| Результат ACQ5                          | 1         | 3         | 2 – 3     | 58        | < 0,001*<br>p <sub>ФК 3 – ФК 1</sub> = 0,006<br>p <sub>ФК 4 – ФК 1</sub> < 0,001<br>p <sub>ФК 3 – ФК 2</sub> = 0,001<br>p <sub>ФК 4 – ФК 2</sub> < 0,001<br>p <sub>ФК 4 – ФК 3</sub> < 0,001 |
|                                         | 2         | 3         | 2 – 3     | 37        |                                                                                                                                                                                              |
|                                         | 3         | 4         | 3 – 5     | 40        |                                                                                                                                                                                              |
|                                         | 4         | 1         | 1 – 1     | 32        |                                                                                                                                                                                              |

Продолжение Таблицы 3.6

|                             |   |               |               |    |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------|---|---------------|---------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Результат АСТ               | 1 | 12            | 10 – 16       | 77 | $< 0,001^*$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 1}} = 0,010$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 1}} = 0,010$<br>$p_{\text{ФК 4} - \text{ФК 1}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 2}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 4} - \text{ФК 2}} = 0,005$<br>$p_{\text{ФК 4} - \text{ФК 3}} < 0,001$ |
|                             | 2 | 16            | 13 – 18       | 43 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 3 | 9             | 6 – 13        | 46 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 4 | 19            | 16 – 21       | 33 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| SNOT22                      | 1 | 54            | 44 – 68       | 11 | 0,067                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                             | 2 | 40            | 32 – 56       | 25 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 3 | 72            | 54 – 80       | 10 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 4 | 34            | 28 – 52       | 11 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Результат AQLQ              | 1 | $3,8 \pm 0,8$ | 3,6 – 4       | 57 | $< 0,001^*$<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 3}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 4}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 3}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 4}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 4}} < 0,001$                                            |
|                             | 2 | $3,9 \pm 1$   | 3,6 – 4,2     | 37 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 3 | $3 \pm 1$     | 2,7 – 3,3     | 40 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 4 | $5,7 \pm 0,7$ | 5,5 – 5,9     | 33 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Эозинофилы<br>$\times 10^9$ | 1 | 0,25          | 0,108 – 0,395 | 74 | 0,104                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                             | 2 | 0,347         | 0,208 – 0,573 | 42 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 3 | 0,2           | 0,11 – 0,4    | 45 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 4 | 0,2           | 0,1 – 0,453   | 32 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| tIgE МЕ/мл                  | 1 | 215           | 123 – 432     | 77 | 0,549                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                             | 2 | 258           | 124 – 391     | 42 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 3 | 214           | 82 – 366      | 45 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 4 | 271           | 125 – 483     | 33 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Индекс Тиффно<br>(%)        | 1 | 80            | 75 – 88       | 76 | $< 0,001^*$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 1}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 1}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 4} - \text{ФК 2}} = 0,002$<br>$p_{\text{ФК 4} - \text{ФК 3}} < 0,001$                                                                                       |
|                             | 2 | 66            | 63 – 74       | 43 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 3 | 63            | 57 – 70       | 46 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 4 | 78            | 70 – 85       | 32 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ОФВ1 (%)                    | 1 | $87 \pm 17$   | 83 – 91       | 76 | $< 0,001^*$<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 2}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 3}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 3}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 4}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 4}} < 0,001$                                            |
|                             | 2 | $72 \pm 13$   | 68 – 76       | 43 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 3 | $56 \pm 17$   | 51 – 61       | 46 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 4 | $89 \pm 16$   | 84 – 95       | 32 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| FeNOex(ppb)                 | 1 | 16            | 11 – 28       | 27 | $0,013^*$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 1}} = 0,021$<br>$p_{\text{ФК 4} - \text{ФК 3}} = 0,024$                                                                                                                                                                               |
|                             | 2 | 22            | 14 – 44       | 22 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 3 | 39            | 24 – 73       | 17 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                             | 4 | 16            | 10 – 24       | 20 |                                                                                                                                                                                                                                                                               |

Пациенты рассматриваемых 4-х ФК различались по возрастным характеристикам, так во 2-м и 3-ем ФК пациенты были старше: старше 59 лет встречались в 39,5% и 34,8%, соответственно. Во 2-м ФК медиана возраста включения в регистр была выше, чем во всех других ФК и составлял 57 [48-64].

Пациенты с более ранним дебютом БА зарегистрированы в 1-м и 4-м ФК, тогда как позднее проявление симптомов чаще фиксировалось во 2-м и 3-м ФК ( $p < 0,001$ ). Аналогично, длительность БА до начала ГИБТ была значительно меньше в 1-м и 4-м ФК по сравнению с 2-м и 3-м ( $p < 0,001$ ).

Атопический фенотип БА доминировал в 1-м ФК, 96,1 %, менее всего таких больных было во 2-м, 46,5%. По распространенности смешанной формы лидировал 2-й ФК, что составляло 53,5%, а наименьшее число случаев отмечено в 1-м ФК – 3,9%, в 3-ем и 4-ом - количество пациентов мало отличалось и составляло 17,4 и 27,3%, соответственно.

Самыми низкими баллами AQLQ, то есть наиболее низким уровнем КЖ, среди других ФК обладали пациенты 3-го ФК ( $3 \pm 1$ ; 95% ДИ: 2,7–3,3), самый высокий балл AQLQ отмечался в 4-ом ФК ( $5,7 \pm 0,7$ ; 95% ДИ: 2,7 – 3,3). Согласно характеристикам общей когорты, находящихся на терапии омализумабом, тяжелый АтД и признаки каскада «атопического марша» не зафиксированы ни в одном кластере, что согласуется с характеристиками общей когорты «омализумаба».

АРК встречался чаще в 1-ом ФК (96%) и 4-ом ФК (97%), чем во 2-ом (74,4%) и 3-ем (78,3%) ( $p < 0,001$ ). ХПРС был более распространен во ФК2, 58,1%, а наименьшее число пациентов отмечалось ФК1, 14,3%,  $P < 0,001^*$ . Полипэктомии, 2 и более проведены у 6 человек во 2-м, в 5 случаях в 3-ом и 4-ом ФК и ни одной в 1-ом ФК. Непереносимость НПВП тоже чаще встречалась во 2-м ФК, 18 (41,9%), на втором месте по распространенности находился 3-й фенотип, 12 (36,4%).

Согласно баллам SNOT22 во всех фенотипах отмечались активность симптомов и низкий уровень КЖ. Наибольшую активность симптомов и самые низкие показатели КЖ по баллам SNOT22 демонстрировали пациенты 3-его ФК (72[54 – 80]), а умеренные нарушения КЖ и выраженность симптомов БА чаще встречались в 4-ом ФК (34[28 – 52]).

Расширенный спектр сенсibilизации (3 и более) часто наблюдался в ФК1, 72,7% и ФК4, 63,6%. Сенсibilизация к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам была распространена в ФК1 и колебалась в пределах 81,8–87%. На втором месте по частоте встречаемости гиперчувствительности к аэроаллергенам находился 4-й ФК, причем распространенность сенсibilизации к пыльцевым аллергенам в этой группе была сопоставима с 1-м ФК, 87,9%. 2-й и 3-й кластеры имели похожие характеристики, и доля в процентах этих видов гиперчувствительности не превышала 69,8 %. Проведение АСИТ имело место в анамнезе чаще всего в ФК4 в 24,2%, наименьшая частота встречаемости – 2,2% отмечалась в ФК3.

Сенсibilизация к аллергенам непатогенных плесневых грибов была распределена равномерно между когортами кластеров, и достоверных различий определено не было, но грибковая сенсibilизация как единственный вариант сенсibilизации пациента полностью

отсутствовала в ФК1 и ФК4, в 10,9% встречалась в ФК3 и в 2,6% в ФК2. Пищевая аллергия встречалась не чаще грибковой – в ФК1 -19,5%, а в ФК4 – 15,2%.

Биомаркеры: ЭозК, базофилы, tIgE не дали достоверных различий между группами. Исключением явился уровень FeNO в выдыхаемом воздухе, значительное превышение доли случаев с показателем более 25 ppb отмечалось преимущественно во ФК2 (22 [14 – 44]) и ФК3 (39 [24 – 73])  $p < 0,013^*$ .

Инициальные показатели ОФВ1 (%) наиболее низкие результаты были во 2-ом ( $72 \pm 13$ ) и 3-ем ( $56 \pm 17$ ) ФК, соответственно,  $p < 0,001$ . Показатели «ОФВ1 (%)  $< 60$ » чаще всего встречались в 3-ем ФК, 54,3%, а на втором месте находился 2-ой ФК, 18,6%, эта же тенденция сохранялась при анализе частоты случаев с «ОФВ1 (%) (60-84)», а в установленных границах показателей «ОФВ1 (85% и более)» по частоте встречаемости лидировали 1-й и 4-й ФК, 59,2% и 65,6%, соответственно,  $p < 0,001^*$ .

Таким образом, на демаркацию кластерных фенотипов не повлияли и не отличались при сравнении групп следующие характеристики: отсутствовали пациенты с тяжелым АтД и признаками развития «атопического марша»; инициальные значения биомаркеров: ЭозК, базофилы, tIgE; сенсibilизация к аллергенам непатогенных плесневых грибов была распределена равномерно между ФК и достоверных различий определено не было. Несмотря на то, что все пациенты общей когорты соответствовали критериям назначения ГИБТ по результатам валидных анкет, тестов и опросников, кластеры имели достоверные различия по уровням КЖ и интенсивности симптомов у больных.

Дополнительной иллюстрацией для уточнения характеристик, выявленных благодаря кластерному анализу когорт пациентов, которые получали омализумаб, служит радарный график на рисунке 3.7, компиляция признаков каждого фенотипа описана после графического изображения.

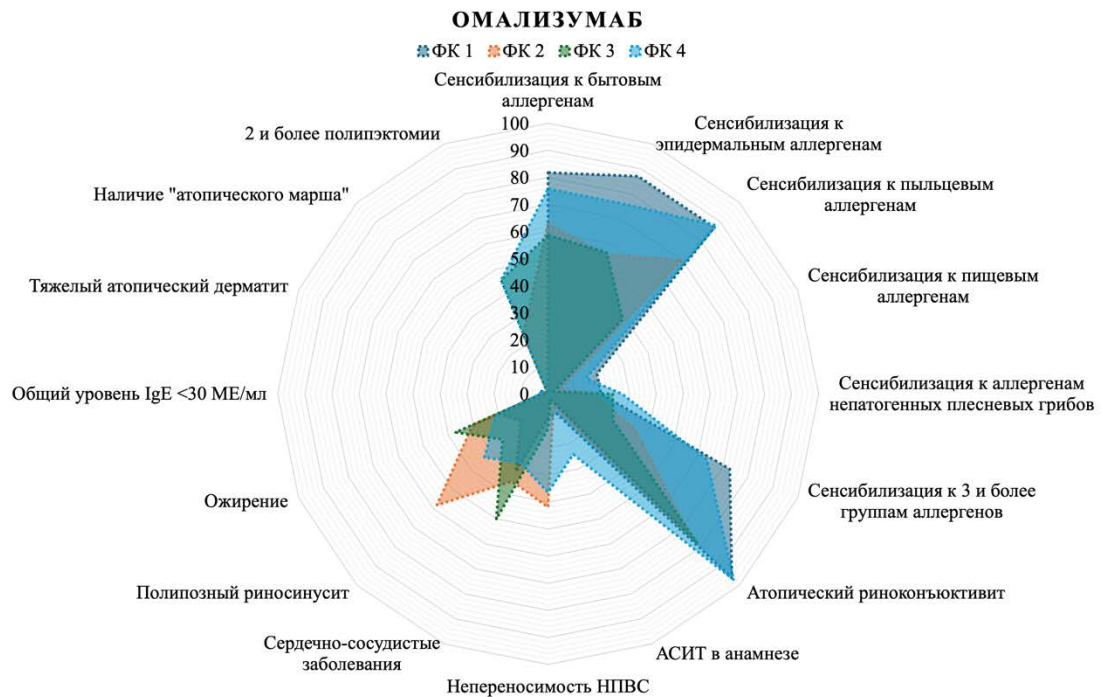


Рисунок 3.7 — Радарный анализ категориальных признаков при сравнении фенотипов(кластеров) пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших омализумаб

Наибольшее количество случаев когорты, получавшей омализумаб, относилось к ФК1 - 77 человек, из них 25,6% были мужчины. Пациенты были моложе относительно представителей других кластеров, доля больных младше 45 лет была наиболее многочисленной и составляла 63,6%. Характеристики atopического фенотипа тБА были доминирующие, и доля пациентов составляла 96,1 %, тБА характеризовалась ранним дебютом, 13[4;33]. Медиана продолжительности БА до инициации ГИБТ была самой короткой, и составляла 12 [4-32]. В более половине случаев, 59,2%, инициальный показатель ОФВ1 (%) находился в пределах нормы, 85% и более. Данные AQLQ ( $3,8 \pm 0,8$ ; 95% ДИ:3,6–4) имели показатели негативного влияния на КЖ пациентов и были выше 3-его ФК и ниже 4-ого.

Сопутствующий АРК встречался у 96% когорты, чаще, чем в других ФК. Распространенность ХПРС была минимальной по сравнению с другими ФК и составляла 14,3%. Полипэктомий в анамнезе не фиксировалось.

Расширенный спектр сенсibilизации был характерен для 72,7% пациентов, что было значительно чаще, чем в других ФК. В основном сенсibilизация была представлена бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами и определялась в пределах от 81,8% до 87%. Моновариант грибковой сенсibilизации полностью отсутствовал.

ФК 2 включал 43 человека, большинство пациентов относились ко второму периоду зрелости и были старше, чем пациенты других фенотипов, средний возраст 57 лет, пациенты старше 59 лет встречались в 39,5% случаев. Медиана возраста включения в регистр была выше, чем во всех других ФК и составлял 57 [48 - 64]. Пациенты с atopическим и смешанным

фенотипом БА встречались с одинаковой частотой, 46,5% и 44,2%, соответственно, причем по частоте встречаемости смешанного варианта БА 2-й кластер лидировал среди других.

АРК встречался в 74,4%, а ХПРС в 58,1%. Полипэктомии в анамнезе были проведены у 6 человек, что превышало количество операций в других ФК. Непереносимость НПВП диагностирована в 41,9% случаев, что было чаще, чем в других ФК.

Сенсибилизация к бытовым и эпидермальным и пыльцевым аллергенам определялась с одинаковой частотой и не превышала 69,8 % каждая. Моновариант грибковой сенсибилизации диагностирован в 2,6% случаев.

Для данного ФК были характерны высокие цифры уровня FeNOex (более 25 ppb ) (Me=22 [14–44]), что сочеталось с низкими инициальными функциональными показателями ОФВ1 (%) ( $72 \pm 13$ ; 95% ДИ: 68 – 76), показатель ОФВ1 (%) < 60 составляла 18,6%,

В ФК3 вошли 46 человек, средний возраст составлял 55 лет, пациенты старше 59 лет составляли 34,8%, поздний дебют БА встречался у 28 пациентов [17; 44%]. Медиана продолжительности БА до инициации составляла 28 [17–44] месяцев. Смешанный фенотип БА был отмечен в 24,2% случаев. По уровню КЖ данный ФК был наиболее благополучен, по баллам AQLQ ( $3 \pm 1$ ; 95% ДИ: 2,7–3,3) балла. По аналогии были определены самые низкие показатели SNOT22, медиана 72 [54–80] баллов. АРК встречался в 78,3%, непереносимость НПВП в 36,4% случаев. Грибковая сенсибилизация, как единственный вариант, значительно превышала распространенность в других ФК и составляла 10,9%. АСИТ в анамнезе получало наименьшее количество больных - 2,2%. Наиболее низкие результаты по инициальным показателям ОФВ1 (%) ( $56 \pm 17$ ; 95% ДИ: 51 – 61) были характерны для данного ФК, показатель «ОФВ1 (%) < 60» определялся в 54,3% случаев и превышал аналогичные показатели других ФК. Та же тенденция сохранялась при анализе случаев при «ОФВ1 (%) (60–84)». Уровень FeNOex в ФК 3 был значимо достоверно выше в сравнении с другими фенотипами и составил 39 [24–73].

ФК4 был наиболее малочисленным и включал 33 пациента. Медианный интервал от постановки диагноза до инициации ГИБТ оказался коротким, составив 12[6–37] лет, что сопоставимо с 1-м ФК. Смешанный клинический фенотип БА был представлен в 22,2% случаев. По частоте встречаемости показателя «ОФВ1 (85%) и более» лидировал данный ФК, 65,6%, что параллельно отражалось на баллах уровня КЖ по AQLQ ( $5,7 \pm 0,7$ ; 95% ДИ: 5,5 – 5,9).

АРК сопутствовал БА в 97% случаев. По показателям SNOT22 умеренные нарушения доминировали и составляли 34 [28–52] балла. Диагноз ХПРС был верифицирован в 33,3% случаев, а непереносимость НПВП встречалась в 36,4%. По частоте встречаемости обеих сопутствующих нозологий данный ФК уступал только ФК2. Больше 2-х полипэктомий в анамнезе присутствовало у 5 пациентов из 11.

Широкий спектр сенсibilизации описан в 63,6%, что было сопоставимо с частотой встречаемости в ФК1. Моновариант грибковой сенсibilизации не определялся в этом ФК. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам определялась в 87,9% случаев, а проведение АСИТ в анамнезе отмечено всего у 24,2% пациентов, что превышало показатели других ФК. Несмотря на то, что все пациенты кластеров соответствовали критериям назначения омализумаба, фенотипические кластеры имели достоверные различия. На выделение кластерных фенотипов не повлияли следующие характеристики: отсутствовали пациенты с тяжелым АтД и признаками развития «атопического марша»; инициальные значения биомаркеров: ЭозК, базофилы, tIgE; сенсibilизация к аллергенам непатогенных плесневых грибов. Фенотипическая кластеризация позволяет представить характеристики наиболее часто встречающихся «портретов» пациентов, что инициально может помочь стратификации и разработке индивидуального плана ведения.

Для выявления особенностей ответа идентифицированных фенотипов на анти-IgE терапию омализумабом пациенты выделенных фенотипических кластеров (ФК) были проанализированы согласно результатам анти-IgE терапии омализумабом. Данные были получены согласно точкам мониторинга ГИБТ, а именно через 1, 6 и 12 месяцев непрерывного лечения. Оценка эффективности омализумаба в каждой из контрольных точек 1–3 проводилась относительно изменений стартовых значений показателей. Схематично данные отражены на рисунках 3.8–3.11.

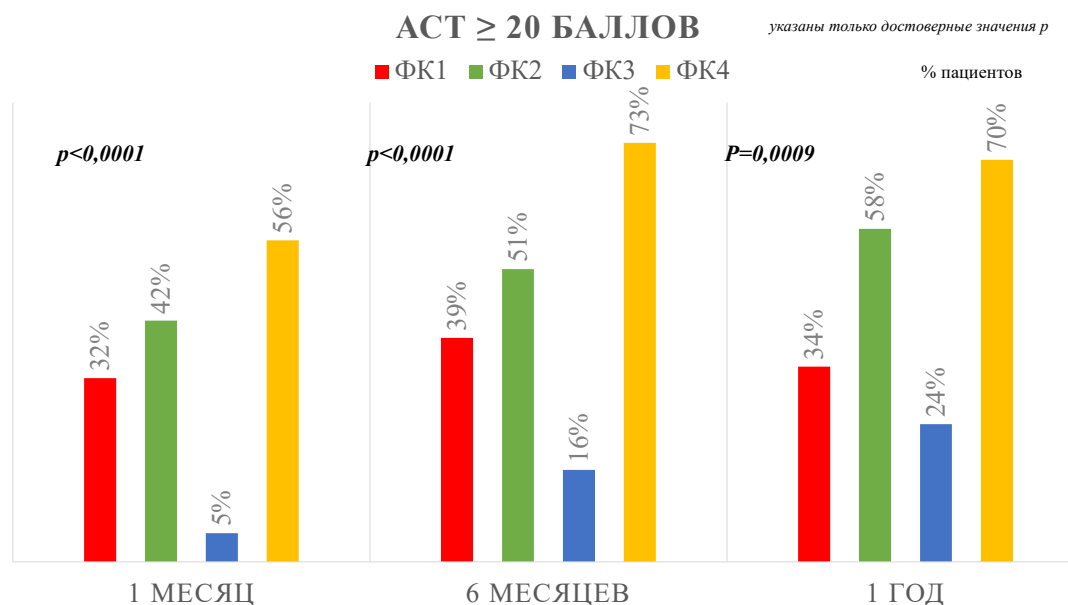


Рисунок 3.8 — Динамика ответа по АСТ  $> 20$  на терапии омализумабом в группах

Применение омализумаба продемонстрировало рост доли случаев с улучшением контроля тБА во всех 4-х ФК по одному из критериев ремиссии – показателю «АСТ  $\geq 20$  баллов», что отражено на рисунке 3.8. Наиболее оптимистичные результаты по указанному показателю



отмечались в ФК4, так к 12 месяцам терапии доля больных достигших или превысивших указанный барьер достигла 70%. Наименьшая частота встречаемости случаев с индексом «АСТ  $\geq 20$  баллов» принадлежала ФК3, что составляло 5%, 16%, 24% соответственно контрольным точкам с медленным нарастанием доли к концу 12-го месяца терапии. На рисунке 3.9 наглядно показано, что доли обсуждаемого показателя у пациентов ФК2 и особенно ФК4 превышают данные ФК1 и прежде всего ФК 3(  $p \leq 0,001$ ).

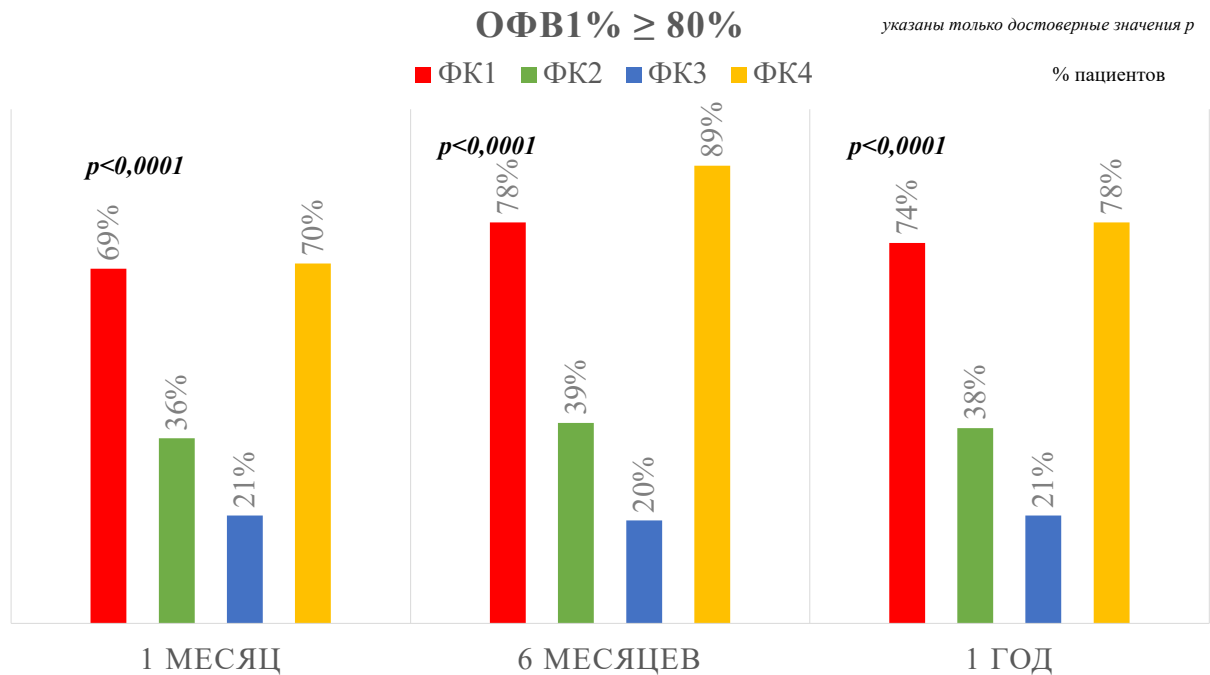


Рисунок 3.9 — Динамика ответа по ОФВ1%  $\geq 80$  на терапии омализумабом в группах

Изменения частоты встречаемости показателя «ОФВ1  $\geq 80\%$ » от должного значения, у пациентов ФК4, аналогично критерию «АСТ  $\geq 20$  баллов» имели наибольшие величины доли во всех исследуемых точках мониторинга. Однако второе место по итогам прироста пациентов по указанному критерию занял ФК1, а не ФК2. Примечательно, что доля больных по критерию «ОФВ1  $\geq 80\%$ » в 3-ем наиболее «депрессивном» ФК и ФК2 не менялись на протяжении года таргетной терапии.

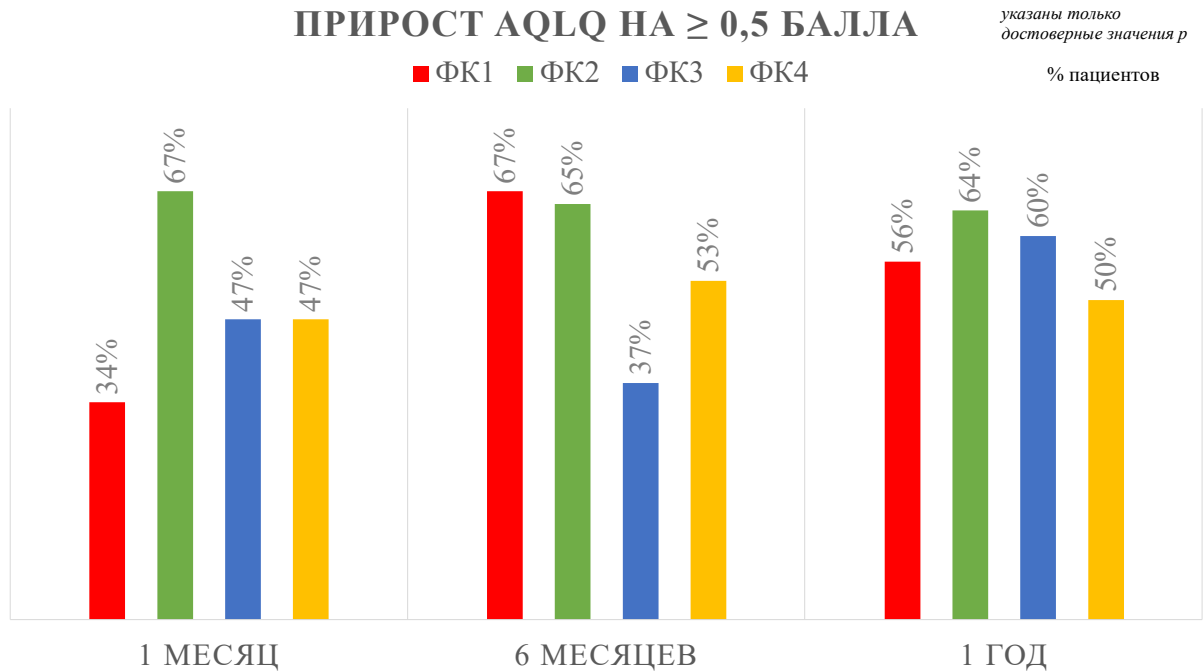


Рисунок 3.10 — Динамика ответа по AQLQ  $\geq 0,5$  на терапии омализумабом в группах

Изменения распространенности в процентах улучшения уровня КЖ пациентов по критерию порогового показателя «AQLQ  $\geq 0,5$  балла» в ФК когорты «омализумаба» были неравномерными и отличались от динамики вышеописанных критериев, см. рисунок 3.10. По окончании 1 месяца терапии омализумабом наилучший показатель встречаемости рассматриваемого критерия определялся в ФК2, 67%, реже всего такие больные встречались в ФК1, а ФК3 и ФК4 имели одинаковый результат – по 47% ( $p \leq 0,05$ ). Через 6 месяцев ГИБТ в 1-м, 2-м и 4-м ФК отмечался умеренный прирост доли признака, а в ФК3 фиксировалось снижение на 10%. В итоге, через год лечения омализумабом, 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%.

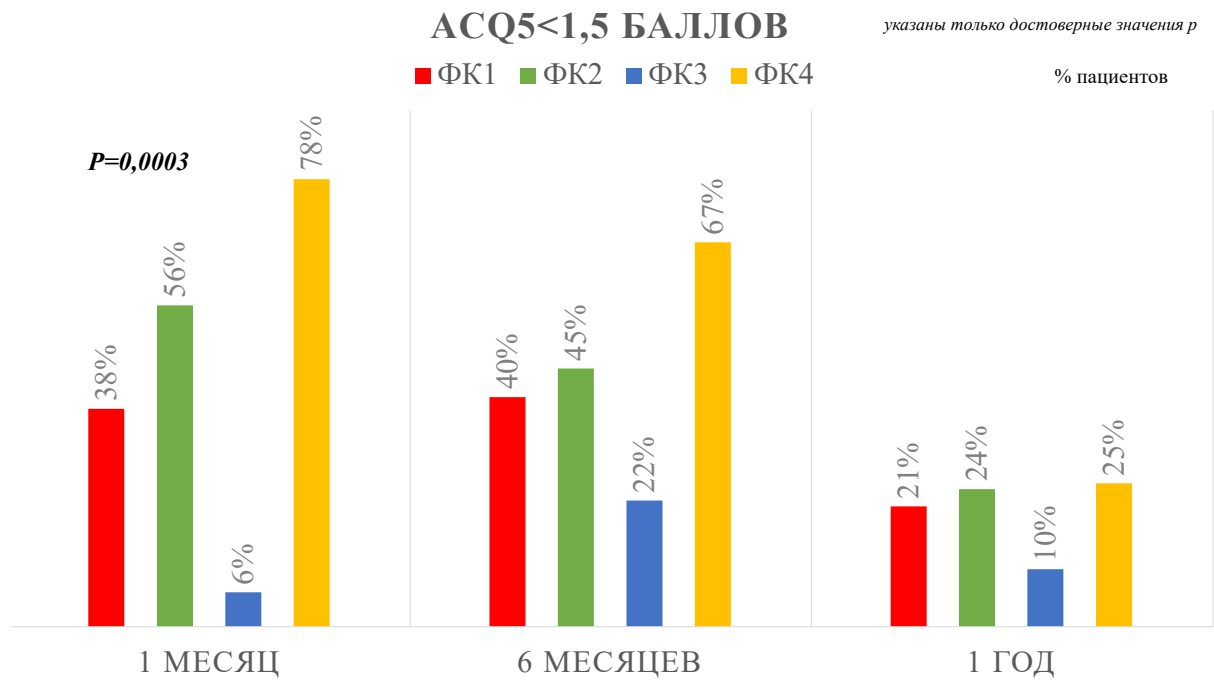


Рисунок 3.11 — Динамика ответа по АСQ5 > 1,5 баллов на терапии омализумабом в группах

По критерию «АСQ5 < 1,5 баллов» самое большое количество случаев, имеющих частичный и полный контроль БА в течение предшествующей недели, отмечались в ФК4, но только в 1-й и 2-й точках мониторинга. Наиболее низкий процент таких пациентов по аналогии с результатом анализа критерия «АСТ  $\geq 20$  баллов» наблюдались в ФК3. Относительно равномерная тенденция к падению доли больных, имеющих значение «АСQ5 ниже 1,5 баллов» отмечалось во всех ФК и в точке 3 показатели в среднем в 2 раза были ниже показателей точки 1 (рисунок 3.11).

Таким образом, за исключением критерия «AQLQ  $\geq 0,5$  балла» по остальным показателям ответа лидировал ФК4, а наиболее неблагоприятный профиль представили характеристики ФК3. По индексу КЖ «AQLQ  $\geq 0,5$  балла» максимальный процент достижения результата был отмечен в ФК2 (64%), а в ФК4 определен наименьший показатель (50%).

Для выявления предикторов достижения ответа на биологическую терапию у пациентов с тБА было проведено исследование влияния признаков пациента на прогнозирование ответа через 6 и 12 месяцев терапии препаратами «омализумаб», «дупилумаб», «меполизумаб», «бенрализумаб».

В данном разделе рассматриваются модели омализумаба, модели других БП рассмотрены в разделах ниже. В исследование были включены категориальные признаки, а также были найдены пороговые значения для всех количественных признаков (представленных в виде шкал по оси абсцисс (x), при которых изменение ответа на терапию (в положительную или отрицательную сторону) менялось наиболее статистически значимо, в случае если пороговые

значения не удавалось определить, количественные признаки использовались в неизменном виде. Для определения уровня ответа на ГИБТ использовались следующие метрики: уровень «ОФВ1  $\geq$  80%», (далее ОФВ1); «АСТ  $\geq$  20 баллов», (далее АСТ); увеличение «AQLQ на  $\geq$  0,5 балла» от исходного значения и/или значение «AQLQ 7 баллов», (далее AQLQ). Из графических схем моделей удалены признаки, не имеющие значимого влияния на характер ответа.

Положительно на достижение ответа по ОФВ1 в конце 6 месяцев терапии влияли: инициально высокий уровень ОФВ1% (выше порога в 74%) и индекса Тиффно (выше 66%); исходно лучшее КЖ (AQLQ выше 4,3) и низкий уровень tIgE. Высокий инициальный уровень FeNOex, АСТ и ACQ (более 5), большая длительность БА до старта терапии омализумабом негативно влияли на достижения ответа по ОФВ1 через 6 месяцев лечения, также, как и курение, ожирение и сенсibilизация к аллергенам 3-х и более групп, рисунок 3.12.

После 12-го месяца терапии омализумабом прогностически неблагоприятными факторами оставались: высокий исходный уровень FeNOex, более 11, АСТ, более 14, ACQ, более 2,9, курение, сенсibilизация к аллергенам 3 и более групп и ожирение. При этом появились новые неблагоприятные факторы: сенсibilизация к грибковым аллергенам, сахарный диабет, мужской пол и непереносимость НПВП, см. рисунок 3.12. Исходный высокий уровень ОФВ1, (более 83%), индекс Тиффно, (более 66%), оставались самыми влиятельными благоприятными факторами ответа на терапию омализумабом через 12 месяцев лечения. Дополнительно уровень ЭозК выше 0,42, низкий уровень tIgE, а также сенсibilизация к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам положительно влияли на достижение ответа на терапию омализумабом пациентами с тБА, рисунок 3.13.

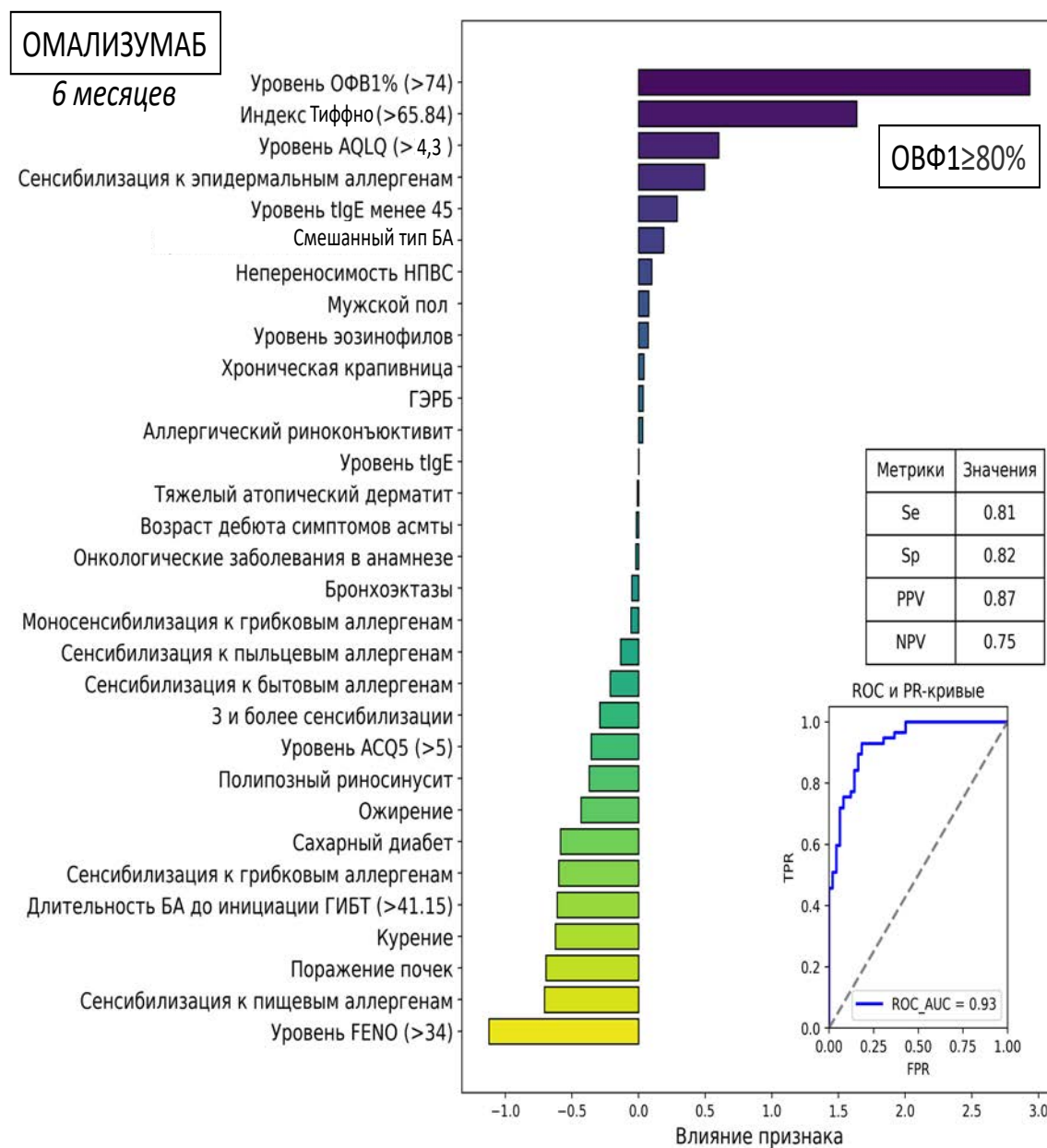


Рисунок 3.12 — Прогностическая модель и независимые предикторы достижения ответа в определенные сроки на терапию омализумабом при тБА (по ОФВ1 через 6 месяцев)

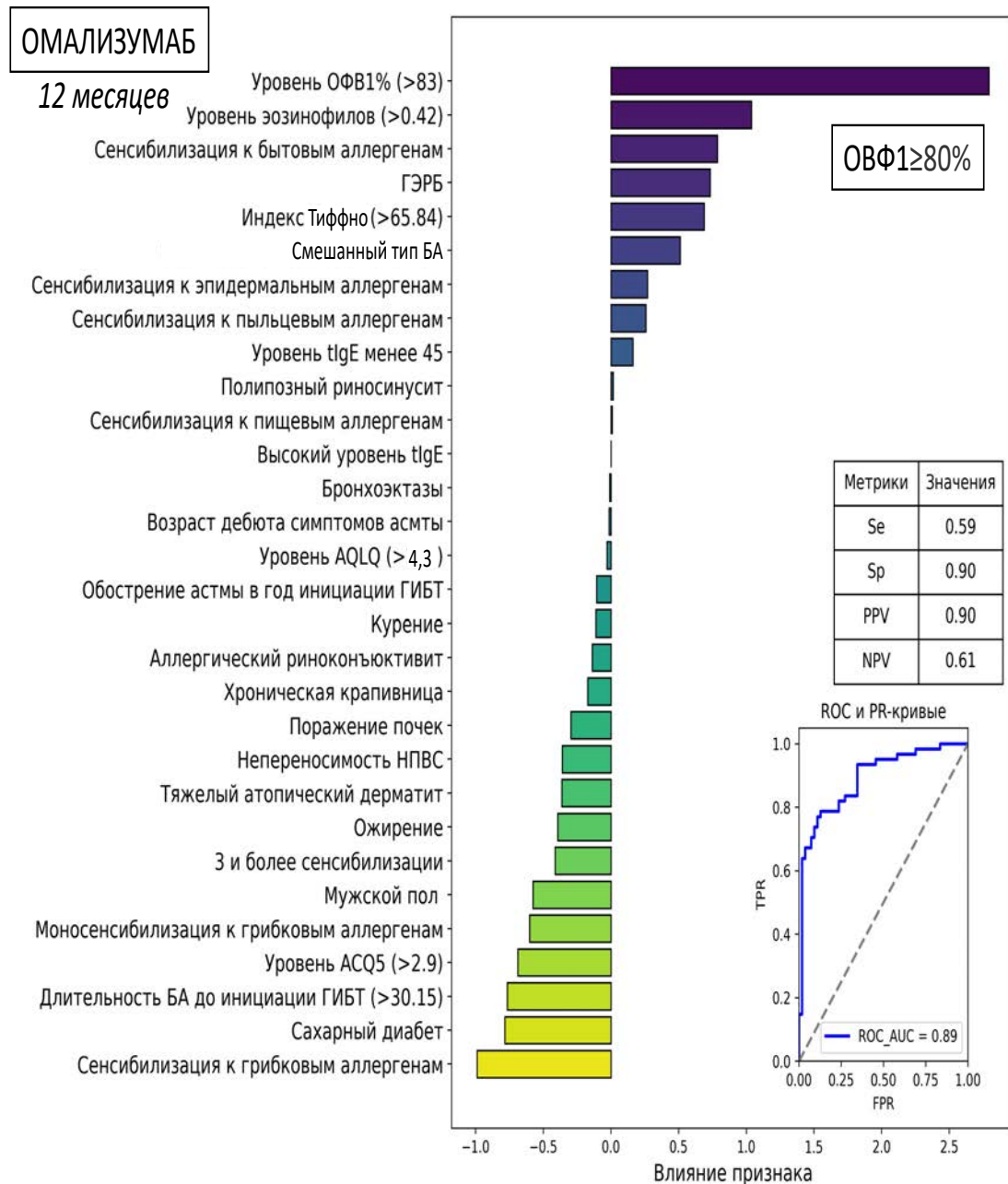


Рисунок 3.13 — Прогностическая модель и независимые предикторы достижения ответа в определенные сроки на терапию омализумабом при тБА (по ОВФ1 через 12 месяцев)

При оценке влияния признаков пациента на уровень АСТ через 6 месяцев терапии омализумабом наиболее значимыми благоприятными факторами являлись изначально высокий уровень АСТ (выше 17), AQLQ (выше 4,3); ОВФ1 (выше 71 %) и низкий уровень tIgE. Мужской пол и высокий уровень ЭозК также положительно влияли на характер ответа на ГИБТ. Напротив, высокий инициальный уровень АСQ5, 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, рисунок 3.14.

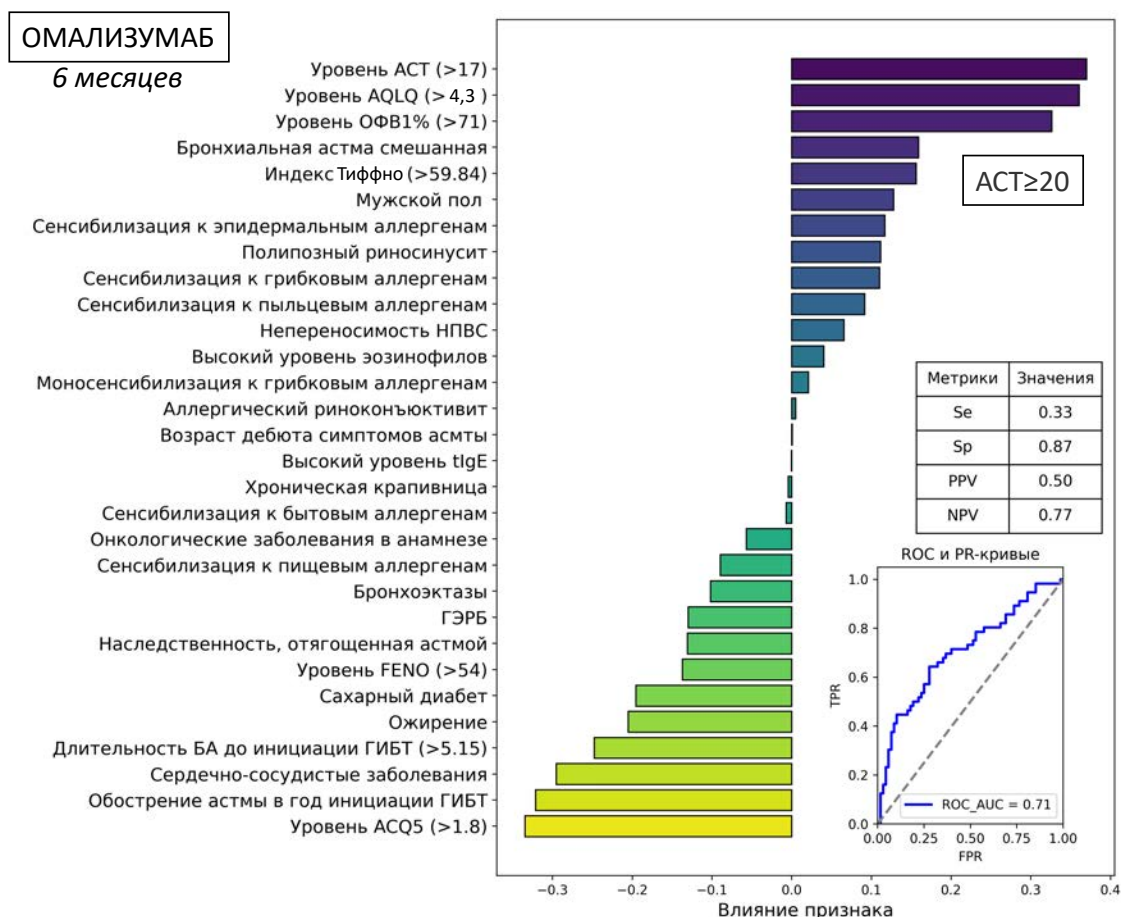


Рисунок 3.14 — Прогностическая модель и независимые предикторы достижения ответа в определенные сроки на терапию омализумабом при тБА (по АСТ через 6 месяцев)

К 12 месяцам терапии омализумабом изначально высокий уровень АСТ (выше 17), высокий уровень ОФВ1 (более 58 %) и AQLQ (выше 4,2) ожидаемо являлись благоприятными факторами, влияющими на ответ на терапию по АСТ. Бронхоэктазы и непереносимость НПВП являлись наиболее значимыми негативными признаками пациента, влияющими на ответ 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 выше 1,8 баллов, рисунок 3.15.

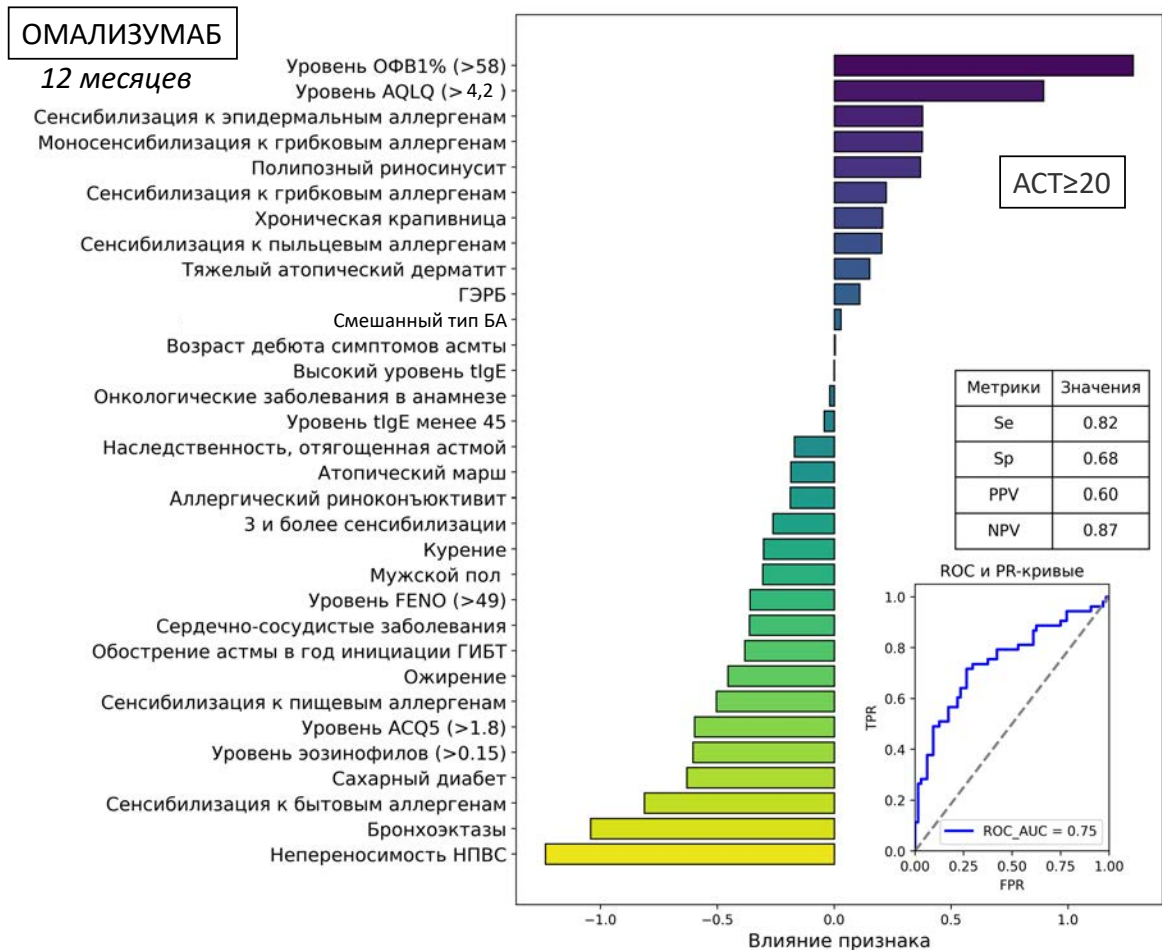


Рисунок 3.15— Прогностическая модель и независимые предикторы достижения ответа в определенные сроки на терапию омализумабом при тБА (по АСТ через 12 месяцев)

На положительную динамику уровня КЖ пациентов по AQLQ к 6 месяцу терапии благоприятно влияли уровень ОФВ1 выше 42%, сопутствующий тяжелый АтД, наличие смешанного фенотипа БА, уровень tlgE менее 45, а также мужской пол. Наличие ГЭРБ, уровень ACQ5 выше 5, непереносимость НПВП, ХПРС, а также сенсибилизация 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  $0,37 \times 10^9$ , мужским полом. Наличие ГЭРБ, высокого уровня tlgE, выше 390 МЕ/мл), сенсибилизация к 3-м и более группам аллергенов, наследственность по БА являлись неблагоприятными факторами по достижению ответа к 12 месяцам терапии омализумабом по AQLQ (рисунки 3.16–3.17).



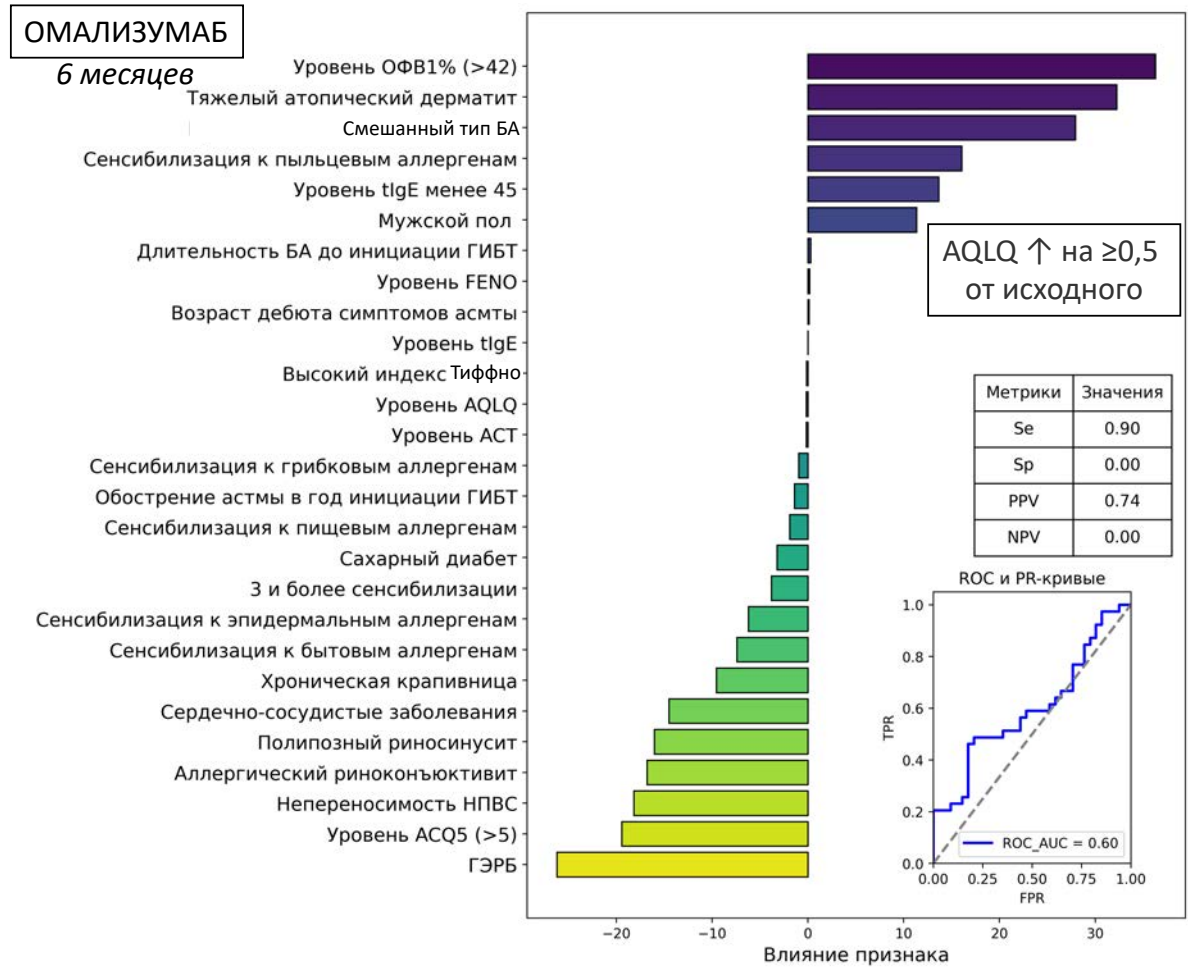


Рисунок 3.16 — Прогностическая модель и независимые предикторы достижения ответа в определенные сроки на терапию омализумабом при тБА (по AQLQ через 6 месяцев)

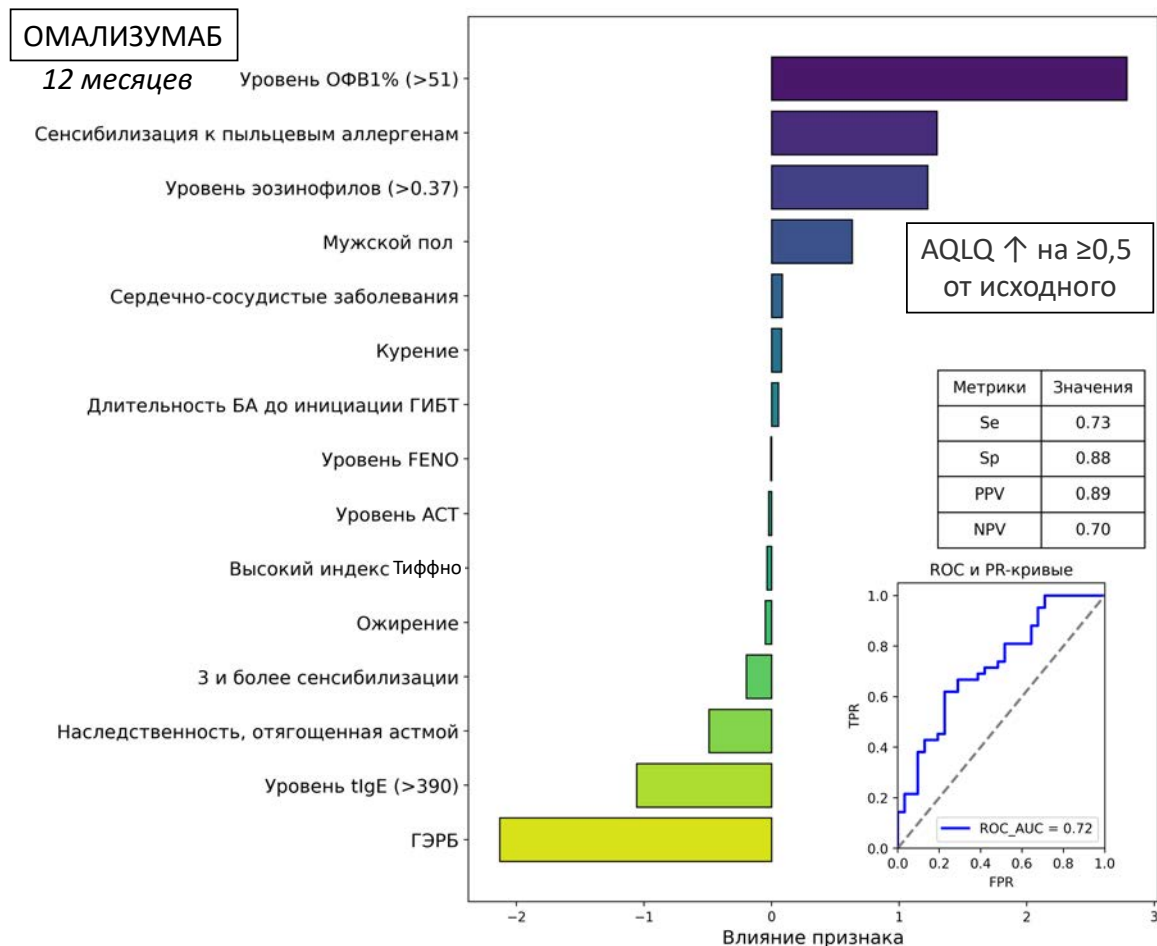


Рисунок 3.17 — Прогностическая модель и независимые предикторы достижения ответа в определенные сроки на терапию омализумабом при тБА (по AQLQ через 12 месяцев)

Разработанные прогностические модели в условиях реальной клинической практики могут служить прогностическим руководством к действию при динамическом наблюдении, консилиумах, решении вопросов о продолжения терапии и составлении планов текущего дополнительного обследования.

### 3.1.2.2 Характеристики когорты пациентов с неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмой, получавших дупилумаб, с последующей агломеративной кластеризацией и оценкой ответа на биологическую терапию

Когорту пациентов, получавших дупилумаб, составили 140 человек, из них 72 мужчины, 51,43%, и 68 женщин, 48,57%. Во всех случаях был поставлен диагноз неконтролируемой тБА. Оценка контроля БА и КЖ на инициальном этапе ГИБТ по данным вопросников составляла: ACQ5 - 2,8 [1,58-3,80] баллов, АСТ - 15,0 [11-19] баллов, AQLQ -  $4,2 \pm 1,4$  (95% ДИ:) балла. Возраст на момент инициации ГИБТ составил 43 [32,0; 58,3] года. Пациенты в группе «дупилумаба» были моложе, чем пациенты когорты «омализумаба». Больше половины больных были моложе 44 лет, 52,9%, а 22,9% составляли группу от 44 до 59 лет, остальные 24,2% были

старше 60 и старше. Ожидаемо, что смешанный фенотип аллергической тБА встречался чаще, чем в группах, получавших другие БП. Атопический фенотип представлен в 47,9%, что было значительно меньше, чем в когорте «омализумаба», 78,4%. Неатопический фенотип БА составлял 32% когорты и численность пациентов была меньше, чем в группах других БП, за исключением когорты «омализумаба». Распределение по частоте встречаемости ФК, полученных в результате агломеративной кластеризации первичной общей когорты тБА, где применялась ГИБТ, было следующим: 1-й фенотип - 42,1%, 2-й – 12,1%, к 3-ему фенотипу относилось 45,7%, что превышало распространенность в остальных когортах БП. Дебют БА в 78,6% был до 40 лет, медиана возраста составляла 24 [7-38] лет. Продолжительность БА с момента постановки диагноза до инициации дупилумаба была больше, чем в группе «омализумаба», 18 [10-28,3].

До начала терапии дупилумабом среднее значение ОФВ1 в рассматриваемой когорте, составляло 80%. Пациенты с показателем ОФВ1 на инициальном этапе более 85% составили 43,8%, а доминировали пациенты с обструктивными изменениями разной степени тяжести, менее 60 – 18,2%, в промежутке между значениями 60-84 — 38%.

Из лабораторных показателей, ассоциируемых с Т2 воспалением, определяли уровень tIgE (МЕ/мл), 322 [95,2-2000], он был значимо повышен по сравнению с группами пациентов, получавших другие БП. Доля «tIgE менее 30 МЕ/мл» составляла всего 8,8%, и была меньше показателя только в группе «реслизумаба», 11,8%. Уровень ЭозК (кл/мкл) был сопоставим с когортой «омализумаба» и составлял 0,5 [0,3-0,8]. Эозинопения отмечалась чаще, чем у пациентов, получавших омализумаб, с другими группами ГИБТ была сопоставима, ЭозК менее  $50 \times 10^9$  кл/мкл в абсолютных значениях определялась в 47,5%.

Спектр Т2-воспалительных сопутствующих заболеваний был представлен АтД в 44,3%, на этом фоне каскад атопических заболеваний по типу «атопического марша» наблюдался у 38 пациентов (27,1%) когорты «дупилумаба». Важно, что в 39 случаях, (8,5%), в общей когорте ГИБТ был отмечен «атопический марш», то есть практически все пациенты с выраженным коморбидным атопическим спектром получали лечение дупилумабом.

Особенности спектра сенсibilизации были следующие: специфическая чувствительность к бытовым аллергенам определялась реже всего по сравнению с другими группами БП, 63,9 (45,0%); сенсibilизация к эпидермальным аллергенам у 78 (55,7%) пациентов, встречалась в 2,5 раза реже, чем в когорте «омализумаба», и в десятки раз чаще, чем в других группах ГИБТ; доля пылевой аллергии, (54,3%), определялись чуть реже, чем в когорте «омализумаба», но значительно превышала доли в остальных группах БП. АСИТ проводилась только в 2-х когортах БП «омализумаба» и «дупилумаба». В когорте «дупилумаба» в анамнезе АСИТ применялась в 8-ми случаях, (5,7%), то есть реже, чем в группе «омализумаба», 8,5%. Сенсibilизация к непатогенным плесневым грибам встречалась в 25,7% случаев, в

моноварианте только в 0,7% случаев. По сравнению с пациентами, получавшими омализумаб, больные на терапии дупилумабом чаще страдали пищевой аллергией, 29,3% vs 11,6%. Уровень FeNOex в среднем был сравним с другими когортами ГИБТ и умеренно превышал норму – 24 [14-44] ppb. Пациенты одной четверти когорты имели стаж курения, индекс курения в группе составлял 10 [7-16] пачка/лет. Данные значительно не отличались от других групп БП.

Инициальный средний индексы SNOT22 составил  $55 \pm 21$  и превышал значения в группе «омализумаба», среднее  $49 \pm 23$ ). В анализируемой когорте АРК встречался в 65,0%, а ХПРС в 55,7%. Доля пациентов с полипэктомией 2-е и более в анамнезе составила 46,2%. Непереносимость НПВП была определена в 32,9% случаев.

Медиана ИМТ составила 25,1 [22,2-29,1], ожирением страдал каждый пятый пациент – 20,7%, чаще встречалось ожирение 1 степени тяжести, (14,8%), что было сопоставимо с когортами «омализумаба» и «реслизумаба». Особенности коморбидного фона когорты «дупилумаба» были: полное отсутствие онкологических заболеваний, патология почек отмечалась только в 1 случае, а сахарный диабет 2-го типа присутствовал у 5-х пациентов.

Далее когорта пациентов с тБА, получавших дупилумаб, подверглась агломеративной кластеризации по двум главным компонентам методом стохастического вложения соседей с t-распределением (t-SNE). В результате выше указанного анализа были определены 3 ФК пациентов, что схематично отражает рисунок 3.18.

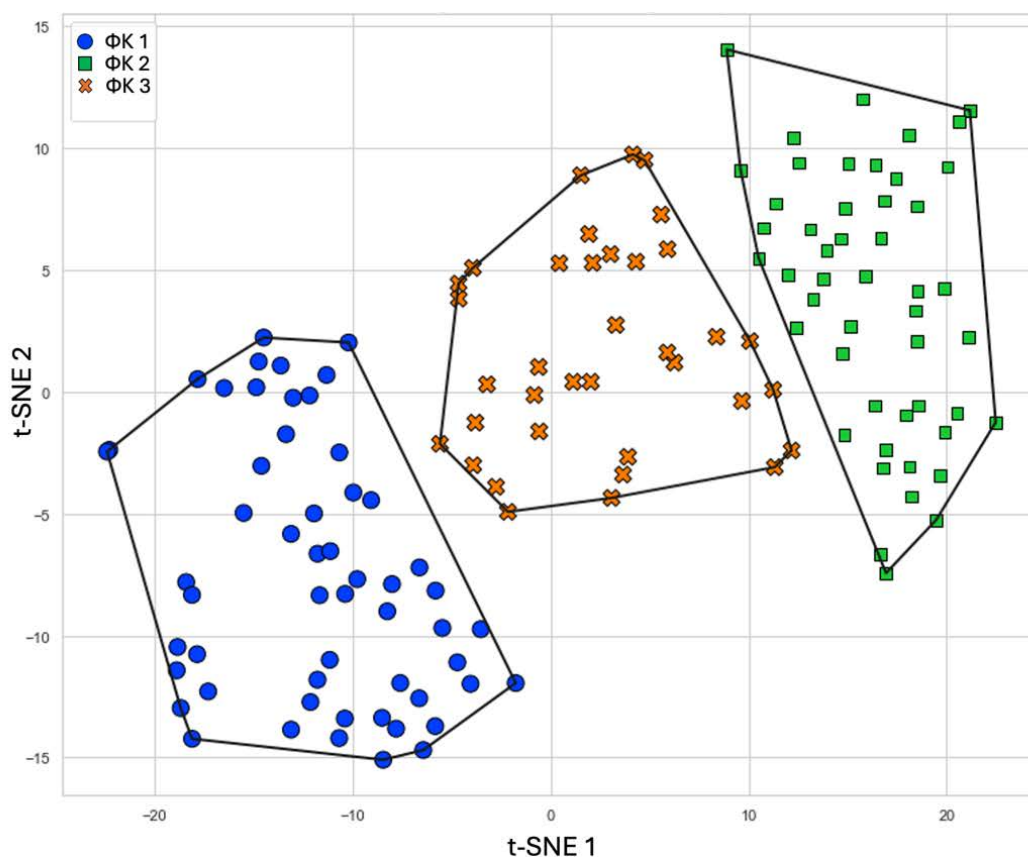


Рисунок 3.18 — Распределение пациентов с тБА, получающих дупилумаб, по группам

Наибольшее количество пациентов (55) принадлежало к 1-му ФК, наименьшее количество случаев, 36, относилось к 3-ему ФК, 49 пациентов сформировало 2-ой фенотип. В первом кластере преобладали мужчины (72,7%), а доминирующее количество женщин (71,4%) наблюдалось в ФК2, в ФК3 количество мужчин и женщин было одинаковым и соответствовало 50% каждого пола,  $p < 0,001^*$ .

Количественные и категориальные признаки каждого из ФК представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 — Характеристики фенотипических кластеров (фенотипов) пациентов с тБА на инициальном этапе терапии дупилумабом

| Показатели                                   | Категории | Значения показателей |               |    | P                                                                                |
|----------------------------------------------|-----------|----------------------|---------------|----|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                              |           | M ± SD / Me          | 95% ДИ / IQR  | n  |                                                                                  |
| А. Количественные признаки                   |           |                      |               |    |                                                                                  |
| Возраст включения в регистр (инициации ГИБТ) | ФК 1      | 32                   | 22 – 42       | 55 | < 0,001*<br>pФК 2 – ФК 1 < 0,001<br>pФК 3 – ФК 1 < 0,001<br>pФК 3 – ФК 2 = 0,026 |
|                                              | ФК2       | 56                   | 44 – 66       | 49 |                                                                                  |
|                                              | ФК3       | 45                   | 36 – 61       | 36 |                                                                                  |
| Возраст дебюта астмы (симптомы)              | ФК1       | 6                    | 4 – 14        | 50 | < 0,001*<br>pФК 2 – ФК 1 < 0,001<br>pФК 3 – ФК 1 < 0,001                         |
|                                              | ФК2       | 36                   | 29 – 45       | 49 |                                                                                  |
|                                              | ФК3       | 29                   | 13 – 40       | 36 |                                                                                  |
| Длительность астмы до инициации терапии ГИБТ | ФК1       | 20                   | 17 – 30       | 55 | 0,06                                                                             |
|                                              | ФК2       | 15                   | 7 – 28        | 49 |                                                                                  |
|                                              | ФК3       | 14                   | 9 – 26        | 36 |                                                                                  |
| Индекс курения                               | ФК1       | 6                    | 1 – 15        | 13 | 0,133                                                                            |
|                                              | ФК2       | 5                    | 2 – 10        | 14 |                                                                                  |
|                                              | ФК3       | 16                   | 9 – 25        | 8  |                                                                                  |
| Результат ACQ5                               | ФК1       | 2,70                 | 1,15 – 3,80   | 54 | 0,012*<br>pФК 3 – ФК 2 = 0,010                                                   |
|                                              | ФК2       | 3,00                 | 2,00 – 4,10   | 47 |                                                                                  |
|                                              | ФК 3      | 2,00                 | 1,30 – 3,00   | 35 |                                                                                  |
| Результат АСТ                                | ФК1       | 15                   | 11 – 19       | 55 | 0,017*<br>pФК 2 – ФК 1 = 0,036<br>pФК 3 – ФК 2 = 0,036                           |
|                                              | ФК2       | 13                   | 9 – 16        | 49 |                                                                                  |
|                                              | ФК3       | 16                   | 12 – 19       | 35 |                                                                                  |
| SNOT22                                       | ФК1       | 36 ± 21              | 13 – 58       | 6  | 0,063                                                                            |
|                                              | ФК2       | 57 ± 19              | 51 – 63       | 43 |                                                                                  |
|                                              | ФК3       | 56 ± 23              | 47 – 64       | 29 |                                                                                  |
| Результат AQLQ                               | ФК1       | 4,6 ± 1,5            | 4,2 – 5       | 54 | 0,004*<br>pФК 1 – ФК 2 = 0,005<br>pФК 2 – ФК 3 = 0,027                           |
|                                              | ФК2       | 3,7 ± 1,3            | 3,3 – 4       | 47 |                                                                                  |
|                                              | ФК3       | 4,3 ± 1,1            | 4 – 4,7       | 35 |                                                                                  |
| Эозинофилы кл/мкл x 10 <sup>9</sup>          | ФК1       | 0.625                | 0.41 – 1.078  | 54 | 0,005*<br>pФК 2 – ФК 1 = 0,004                                                   |
|                                              | ФК2       | 0.4                  | 0.24 – 0.6    | 49 |                                                                                  |
|                                              | ФК3       | 0.59                 | 0.312 – 0.893 | 36 |                                                                                  |

Продолжение Таблицы 3.7

|                                |            |              |             |             |                                                                      |
|--------------------------------|------------|--------------|-------------|-------------|----------------------------------------------------------------------|
| tIgE МЕ/мл                     | ФК1        | 2000         | 726 – 3166  | 54          | < 0,001*<br>pФК 2 – ФК 1 < 0,001<br>pФК 3 – ФК 1 < 0,001             |
|                                | ФК2        | 93           | 35 – 256    | 48          |                                                                      |
|                                | ФК3        | 200          | 96 – 690    | 35          |                                                                      |
| Индекс<br>Тиффно (%)           | ФК1        | 78 ± 14      | 74 – 82     | 52          | 0,364                                                                |
|                                | ФК2        | 74 ± 14      | 70 – 78     | 48          |                                                                      |
|                                | ФК3        | 74 ± 16      | 69 – 80     | 34          |                                                                      |
| ОФВ1 (%)                       | ФК1        | 82 ± 20      | 77 – 88     | 53          | 0,139                                                                |
|                                | ФК2        | 75 ± 18      | 70 – 80     | 49          |                                                                      |
|                                | ФК3        | 82 ± 22      | 74 – 89     | 35          |                                                                      |
| FeNOex (ppb)                   | ФК1        | 22           | 12 – 38     | 44          | 0,223                                                                |
|                                | ФК2        | 24           | 11 – 45     | 44          |                                                                      |
|                                | ФК3        | 30           | 20 – 53     | 29          |                                                                      |
| Б. Категориальные признаки     |            |              |             |             |                                                                      |
| Показатели                     | Категории  | ФК           |             |             | P                                                                    |
|                                |            | ФК 1<br>n(%) | ФК2<br>n(%) | ФК3<br>n(%) |                                                                      |
| Возраст (<45 лет)              |            | 44 (80)      | 13 (26,5)   | 17 (47,2)   | < 0,001*                                                             |
| Возраст (45-59 лет)            |            | 9 (16,4)     | 15 (30,6)   | 8 (22,2)    | pФК 1 – ФК 2 < 0,001                                                 |
| Возраст (>60 лет)              |            | 2 (3,6)      | 21 (42,9)   | 11 (30,6)   | pФК 1 – ФК 3 = 0,001                                                 |
| Возраст дебюта (<40 лет)       |            | 52 (94,5)    | 31 (63,3)   | 27 (75)     | < 0,001*                                                             |
| Возраст дебюта (>39 лет)       |            | 3 (5,5)      | 18 (36,7)   | 9 (25)      | pФК 1 – ФК 2< 0,001<br>pФК 1 – ФК 3= 0,014                           |
| Пол                            | Женский    | 15 (27,3)    | 35 (71,4)   | 18 (50,0)   | < 0,001*                                                             |
|                                | Мужской    | 40 (72,7)    | 14 (28,6)   | 18 (50,0)   | pФК 1 – ФК 2 < 0,001                                                 |
| Тяжелый АД                     | отсутствие | 0 (0,0)      | 48 (98,0)   | 30 (83,3)   | < 0,001*                                                             |
|                                | наличие    | 55 (100,0)   | 1 (2,0)     | 6 (16,7)    | pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001<br>pФК 2 – ФК 3 = 0,015 |
| Сценарий<br>“Атопический марш” | отсутствие | 17 (30,9)    | 49 (100,0)  | 36 (100,0)  | < 0,001*                                                             |
|                                | наличие    | 38 (69,1)    | 0 (0,0)     | 0 (0,0)     | pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001                         |
| АРК                            | отсутствие | 0 (0,0)      | 43 (87,8)   | 6 (16,7)    | < 0,001*                                                             |
|                                | наличие    | 55 (100,0)   | 6 (12,2)    | 30 (83,3)   | pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 3 = 0,002<br>pФК 2 – ФК 3 < 0,001 |
| ХПРС                           | отсутствие | 49 (89,1)    | 6 (12,2)    | 7 (19,4)    | < 0,001*                                                             |
|                                | наличие    | 6 (10,9)     | 43 (87,8)   | 29 (80,6)   | pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001                         |
| ХСК<br>(сопутствующая)         | отсутствие | 53 (96,4)    | 47 (95,9)   | 35 (97,2)   | 0,950                                                                |
|                                | наличие    | 2 (3,6)      | 2 (4,1)     | 1 (2,8)     |                                                                      |
| Ангиоотеки<br>(сопутствующие)  | отсутствие | 54 (98,2)    | 47 (95,9)   | 36 (100,0)  | 0,429                                                                |
|                                | наличие    | 1 (1,8)      | 2 (4,1)     | 0 (0,0)     |                                                                      |
| БА смешанный<br>фенотип        | нет        | 48 (87,3)    | 48 (98,0)   | 17 (47,2)   | < 0,001*                                                             |
|                                | есть       | 7 (12,7)     | 1 (2,0)     | 19 (52,8)   | pФК 1 – ФК 2 = 0,041<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001<br>pФК 2 – ФК 3 < 0,001 |
| БА неатопический<br>фенотип    | нет        | 54 (98,2)    | 6 (12,2)    | 34 (94,4)   | < 0,001*                                                             |
|                                | есть       | 1 (1,8)      | 43 (87,8)   | 2 (5,6)     | pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 2 – ФК 3 < 0,001                         |

Продолжение Таблицы 3.7

|                                                           |            |            |            |            |                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| БА атопический фенотип                                    | нет        | 8 (14,5)   | 44 (89,8)  | 21 (58,3)  | < 0,001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001<br>pФК 2 – ФК 3 < 0,001 |
|                                                           | есть       | 47 (85,5)  | 5 (10,2)   | 15 (41,7)  |                                                                                  |
| Сенсибилизация к бытовым аллергенам                       | отсутствие | 3 (5,5)    | 42 (85,7)  | 18 (50,0)  | < 0,001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001<br>pФК 2 – ФК 3 < 0,001 |
|                                                           | наличие    | 52 (94,5)  | 7 (14,3)   | 18 (50,0)  |                                                                                  |
| Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам                 | отсутствие | 2 (3,6)    | 45 (91,8)  | 15 (41,7)  | < 0,001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001<br>pФК 2 – ФК 3 < 0,001 |
|                                                           | наличие    | 53 (96,4)  | 4 (8,2)    | 21 (58,3)  |                                                                                  |
| Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам                     | отсутствие | 3 (5,5)    | 48 (98,0)  | 13 (36,1)  | < 0,001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001<br>pФК 2 – ФК 3 < 0,001 |
|                                                           | наличие    | 52 (94,5)  | 1 (2,0)    | 23 (63,9)  |                                                                                  |
| Сенсибилизация к аллергенам непатогенных плесневых грибов | отсутствие | 23 (41,8)  | 47 (95,9)  | 34 (94,4)  | < 0,001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001                         |
|                                                           | наличие    | 32 (58,2)  | 2 (4,1)    | 2 (5,6)    |                                                                                  |
| Сенсибилизация к пищевым аллергенам                       | отсутствие | 17 (30,9)  | 49 (100,0) | 33 (91,7)  | < 0,001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001<br>pФК 2 – ФК 3 = 0,040 |
|                                                           | наличие    | 38 (69,1)  | 0 (0,0)    | 3 (8,3)    |                                                                                  |
| Моносенсибилизация к грибковым аллергенам                 | отсутствие | 55 (100,0) | 48 (98,0)  | 36 (100,0) | 0,392                                                                            |
|                                                           | наличие    | 0 (0,0)    | 1 (2,0)    | 0 (0,0)    |                                                                                  |
| Сенсебилизация к 3-ем и более группам аллергенов          | отсутствие | 0 (0,0)    | 48 (98,0)  | 27 (75,0)  | < 0,001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001<br>pФК 2 – ФК 3 = 0,001 |
|                                                           | наличие    | 55 (100,0) | 1 (2,0)    | 9 (25,0)   |                                                                                  |
| АСИТ в анамнезе                                           | отсутствие | 49 (89,1)  | 49 (100,0) | 34 (94,4)  | 0,057                                                                            |
|                                                           | наличие    | 6 (10,9)   | 0 (0,0)    | 2 (5,6)    |                                                                                  |
| Непереносимость НПВП                                      | отсутствие | 54 (98,2)  | 21 (42,9)  | 19 (52,8)  | < 0,001*<br>pФК 1 – ФК 2 < 0,001<br>pФК 1 – ФК 3 < 0,001                         |
|                                                           | наличие    | 1 (1,8)    | 28 (57,1)  | 17 (47,2)  |                                                                                  |
|                                                           | наличие    | 6 (10,9)   | 43 (87,8)  | 29 (80,6)  |                                                                                  |
| Количество полипэктомий (2 и более)                       | отсутствие | 4 (66,7)   | 22 (51,2)  | 16 (55,2)  | 0,763                                                                            |
|                                                           | наличие    | 2 (33,3)   | 21 (48,8)  | 13 (44,8)  |                                                                                  |
| ГЭРБ                                                      | отсутствие | 46 (83,6)  | 42 (85,7)  | 35 (97,2)  | 0,129                                                                            |
|                                                           | наличие    | 9 (16,4)   | 7 (14,3)   | 1 (2,8)    |                                                                                  |
|                                                           | наличие    | 1 (1,8)    | 2 (4,1)    | 0 (0,0)    |                                                                                  |
| Курение                                                   | отсутствие | 42 (76,4)  | 35 (71,4)  | 28 (77,8)  | 0,765                                                                            |
|                                                           | наличие    | 13 (23,6)  | 14 (28,6)  | 8 (22,2)   |                                                                                  |
|                                                           | есть       | 47 (85,5)  | 5 (10,2)   | 15 (41,7)  |                                                                                  |
| Эозинофилы ( $>0,49 \times 10^9$ )                        |            | 33 (62,3)  | 20 (40,8)  | 19 (52,8)  | 0.065                                                                            |
| Эозинофилы ( $0,3 - 0,49 \times 10^9$ )                   |            | 11 (20,8)  | 12 (24,5)  | 8 (22,2)   |                                                                                  |
| Эозинофилы ( $0,15 - 0,29 \times 10^9$ )                  |            | 4 (7,5)    | 10 (20,4)  | 9 (25)     |                                                                                  |
| Эозинофилы ( $<0,15 \times 10^9$ )                        |            | 5 (9,4)    | 7 (14,3)   | 0 (0)      |                                                                                  |

Продолжение Таблицы 3.7

|                            |            |            |            |            |                                                                                |
|----------------------------|------------|------------|------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| tIgE менее 30 МЕ/мл        | отсутствие | 54 (100,0) | 38 (79,2)  | 33 (94,3)  | < 0,001*<br>p <sub>ФК 1 – ФК 2</sub> = 0,001                                   |
|                            | наличие    | 0 (0,0)    | 10 (20,8)  | 2 (5,7)    |                                                                                |
| ОФВ1 (%) 85 и более        | нет        | 31 (56,4)  | 32 (65,3)  | 17 (47,2)  | 0,247                                                                          |
|                            | есть       | 24 (43,6)  | 17 (34,7)  | 19 (52,8)  |                                                                                |
| ОФВ1 (%) менее 60          | нет        | 48 (87,3)  | 37 (75,5)  | 30 (83,3)  | 0,288                                                                          |
|                            | есть       | 7 (12,7)   | 12 (24,5)  | 6 (16,7)   |                                                                                |
| ОФВ1 (%) (кат) 60-84       | нет        | 33 (60,0)  | 29 (59,2)  | 26 (72,2)  | 0,401                                                                          |
|                            | есть       | 22 (40,0)  | 20 (40,8)  | 10 (27,8)  |                                                                                |
| ССЗ                        | отсутствие | 49 (89,1)  | 31 (63,3)  | 27 (75,0)  | 0,008*<br>p <sub>ФК 1 – ФК 2</sub> = 0,005                                     |
|                            | наличие    | 6 (10,9)   | 18 (36,7)  | 9 (25,0)   |                                                                                |
| Онкологические заболевания | отсутствие | 55 (100,0) | 49 (100,0) | 36 (100,0) | —                                                                              |
| СД                         | отсутствие | 55 (100,0) | 46 (93,9)  | 34 (94,4)  | 0,185                                                                          |
|                            | наличие    | 0 (0,0)    | 3 (6,1)    | 2 (5,6)    |                                                                                |
| Болезни почек              | отсутствие | 55 (100,0) | 48 (98,0)  | 36 (100,0) | 0,392                                                                          |
|                            | наличие    | 0 (0,0)    | 1 (2,0)    | 0 (0,0)    |                                                                                |
| Бронхоэктазия              | отсутствие | 55 (100,0) | 49 (100,0) | 36 (100,0) | —                                                                              |
| Ожирение                   | отсутствие | 52 (94,5)  | 34 (69,4)  | 25 (69,4)  | 0,002*<br>p <sub>ФК 1 – ФК 2</sub> = 0,002<br>p <sub>ФК 1 – ФК 3</sub> = 0,002 |
|                            | наличие    | 3 (5,5)    | 15 (30,6)  | 11 (30,6)  |                                                                                |

Значимые различия между кластерами были найдены по результатам применения обоих инструментов ACQ5 и АСТ, особо показательным было расхождение показателей между ФК2 и ФК3 по ACQ5 ( 3 [ 2 - 4,1] и 2 [ 1,3 - 3] соответственно), и по данным АСТ между ФК1 и ФК3, 15 [11 - 19], p<0,017\*, vs 16 [ 12 - 19], p <0,017\*. По результатам AQLQ наиболее низкий уровень КЖ отмечался в ФК3 по сравнению с ФК2. Уровень выраженности обструкции бронхов не отличался в зависимости от фенотипа, p< 0,139\*.

В ФК1 пациенты были значимо моложе пациентов ФК2 и ФК3, что составляло, 32 [ 22 – 42] лет, p < 0,001\*, в ФК1 определялся минимум пациентов в возрасте старше 59 лет - 3,6%. Частота встречаемости больных в ФК1 младше 45 лет была значимо выше, p< 0,001\*, чем в ФК2 и ФК3, 80% vs 26,5% и 47,2%, соответственно. В ФК2 преобладали лица старше 45 лет, 30,6% в промежутке от 45 до 59 лет и 42,9% в старше 60 лет. Доли пациентов в возрасте от 45-59 и ≥60 лет в ФК3 составляли, соответственно, 22,2 и 30,6%.

Неслучайно все 3-и ФК значимо различались по возрасту, началу проявлений первых симптомов БА и возрасту начала ГИБТ, p< 0,001\*. В ФК1 преимущественно присутствовали пациенты с атопическим вариантом БА, 85,5%, что отличалось от когорт 2-го -10,2%, p<0,001 и 3-го - 41,7% (n=15), p<0,001 кластеров. Если 2-й и 3-й ФК значимо различались по частоте встречаемости признаков атопии, p<0,001, то неатопический вариант клинического фенотипа во 1-ом и 3-ем кластерах был представлен минимально и различия были не значимы, 1,8% и 5,6%,



$p > 0,05$ . Максимальная доля случаев неатопической формы БА определялась в ФК2, 87,8%, что значительно превышало ее распространенность в ФК1 и ФК3,  $p < 0,001$ . Наибольшее число пациентов со смешанным вариантом находилось в ФК3, 52,8%,  $p < 0,001$ , что было одним из отличительных признаков от других фенотипов, которые также различались между собой по данному признаку, соответственно 12,7%,  $p < 0,001$  и 2,0%,  $p < 0,001$ .

При анализе маркеров воспаления определялись высокие значения концентрации  $tIgE$  крови, 2000 [726 – 3166], и отсутствие показателей  $tIgE < 30$  МЕ/мл в ФК1,  $p < 0,001$ . Во ФК2 значения  $tIgE < 30$  МЕ/мл встречались у 20,8% пациентов, в ФК3 у 2-х пациентов, то есть в 5,7% случаев. Уровень ЭозК  $\geq 300$  клеток/мкл на этапе инициации дупилумаба во всех трех ФК составлял, соответственно, 83,1%, 65,3%, 75,0%,  $p = 0,065$ . Первый ФК отличался от других когорт достоверно более высоким уровнем ЭозК,  $p < 0,005^*$ . Тенденция к эозинопии при пороговом значении ниже 150 клеток/мкл встречалась у 9,4% пациентов ФК1 и в 14,3% во ФК2. Активность воспаления в дыхательных путях по уровню FeNO в выдыхаемом воздухе на старте ГИБТ тоже достоверно не различалась между группами сравнения.

Атопическая направленность воспаления в ФК1 определяла характер спектра сенсibilизации. Наличие более 3-х вариантов сенсibilизаций диагностировано у всех пациентов ФК1. Повышенная чувствительность к бытовым, эпидермальным и пылевым аллергенам отмечалась в не менее, чем в 94% случаев. Реже всего эти виды сенсibilизации встречались в когорте ФК2, в 3-ем ФК - доля достоверно варьировалась вокруг 50%-ой отметки, см. таблицу 3.7,  $p < 0,001$ . Показатель частоты встречаемости пищевой аллергии закономерно лидировал в ФК1 и был равен 69,1%, в ФК2 пищевая аллергия не верифицировалась, а в ФК3 составляла 8,3 %. Та же направленность сохранялась в случаях сенсibilизации к непатогенным плесневым грибам, в 1-ом ФК этот вид гиперчувствительности встречался наиболее часто - 58,2%, во 2-ом в 4,1%, в 3-ем - 5,6%,  $p < 0,001$ . Изолированная грибковая сенсibilизация практически отсутствовала в когорте дупилумаба, единственный пациент принадлежал к ФК2. В ФК2 и ФК3 сценарий «атопического марша» не встречался, когда как в 1-ом составлял 69,1%,  $p < 0,001^*$ . Все пациенты ФК1 страдали тяжелым АтД, в ФК2 встречался только 1 такой больной, (2%), а в ФК3 больше - 6 пациентов, (16,7%). Аналогично, 100% больных ФК1 имели симптомы АРК, его доля в ФК3 составляла 83,3% когорты, а в ФК2 была наименьшей - 12,2%,  $p < 0,001^*$ .

Распространенность АРК в ФК3 совпадала с частотой встречаемости ХПРС и составляла 80,6%, но наибольшее число пациентов имели сопутствующий ХПРС в ФК2 - 87,8%, соответственно минимальное число случаев было зафиксировано в ФК1, 10,9%,  $p < 0,001^*$ . Частота проведенных 2-х и более полипэктомий не отличалась достоверностью,  $p < 0,763$ .

Показатели **SNOT22** на инициальном этапе ГИБТ достоверно не отличались в сравниваемых когортах,  $p < 0,063$ . Непереносимость **НПВП**, по аналогии с часто связанным

ХПРС, была достоверно распределена между кластерами, соответственно в 1-ом 1,8%, 57,1% во 2-ом, 47,2% в 3-ем,  $p<0,001^*$ . Группы сравнения мало и не значимо отличались по присутствию курящих пациентов и индексу курения,  $p<0,765^*$ ,  $p<0,133^*$ . Реже всего ожирение встречалось в 1-ом кластере и в равных долях присутствовало во 2-ом и 3-ем фенотипах,  $p<0,002^*$

На рисунке 3.19 схематично представлены характеристики всех трех анализируемых ФК, описание каждой группы следует после иллюстрации.

**Первый ФК** отличался выраженным атопическим профилем с ранним дебютом БА и постановкой диагноза в детском возрасте, с широким спектром поливалентной сенсibilизации к круглогодичным аллергенам с определением более 3-х типов сенсibilизации к круглогодичным и пыльцевым аллергенам в 100% случаев, частым присоединением повышенной чувствительности к непатогенным плесневым грибам (58,2%) и пищевым аллергенам (69,1%). Определялся гендерный сдвиг, в 72,7% составляли мужчины, в 94,5% случаев отсутствовало ожирение. Данный кластер отличался высоким уровнем продукции 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 в 89,1% ХПРС, а в 98,2% непереносимости НПВП.

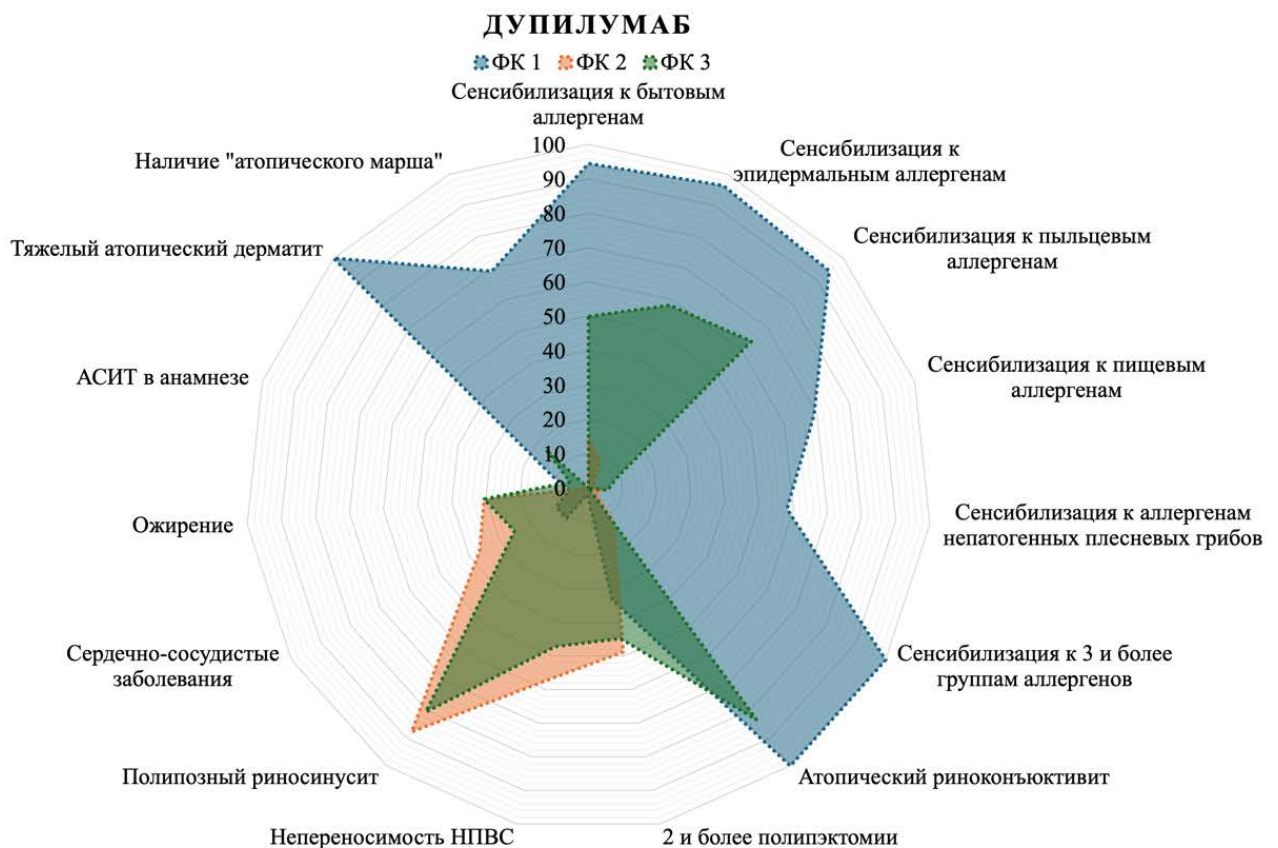


Рисунок 3.19 — Радарное распределение категориальных признаков при сравнении фенотипических кластеров пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших дупилумаб

Пациенты **ФК2** имели самый низкий уровень КЖ по индексу AQLQ по сравнению с другими кластерами. В когорте наблюдалось доминирующее количество женщин, 71,4%, преобладал неатопический фенотип БА. Биомаркеры воспаления демонстрировали преимущественно умеренный уровень продукции tIgE - 200 [96-690] МЕ/мл и персистирующую эозинофилию периферической крови - 590 [312-893] клеток/мкл. Мультиморбидный фон был преимущественно представлен АРК (83,3%), ХПРС (87,8%) и сопутствующим ожирением (30,6%). Тяжелый АтД был зарегистрирован только у 16,7% больных.

В **третьем ФК** в период инициации ГИБТ больше половины пациентов относились к зрелому и пожилому возрасту, от 45 до 59 лет (22,2%) и старше 60 лет (30,6%). Когорта представляла собой умеренный Т2-опосредованный вариант заболевания с поздним дебютом, без гендерных сдвигов, со смешанным (52,7%) или атопическим (41,7%) фенотипом БА в равных долях. Диагноз БА чаще подтверждался в молодом и первом периоде зрелости возрасте 29 [13-40] лет, с сенсibilизацией преимущественно к 2-м типам аллергенов, более 3-х встречалось в 25% случаев. Непереносимость НПВП встречалась у 47,2% пациентов, ХПРС диагностирован в 80,6%, критерию тяжелого течения ХПРС, полипэктомий более 2-х в анамнезе, соответствовало 47,8% случаев.

На следующем этапе идентифицированные фенотипические кластеры были подвергнуты сравнительному анализу результатов анти-IL4/13R терапии. Для определения выраженности ответа проанализированы данные, полученные на визитах через 1 (точка В1), 6 (точка В2) и 12 (точка В 3) месяцев непрерывного лечения. Оценка эффективности терапии дупилумабом в каждой из контрольных точек В1-3 осуществлялась с учетом динамики ранее описанных показателей. Динамика ответа по «АСТ > 20» на терапии дупилумабом отражена на рисунке 3.20.

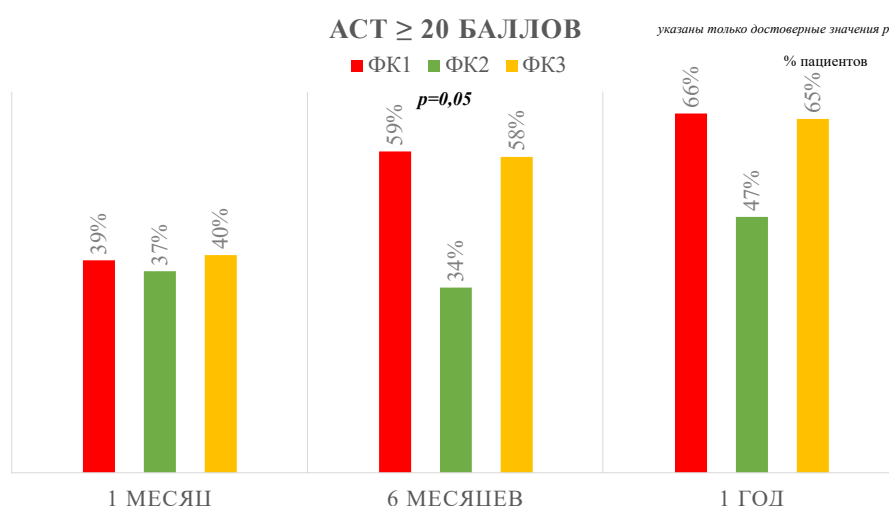


Рисунок 3.20 — Динамика ответа по АСТ > 20 на терапии дупилумабом в выделенных группах пациентов

Применение таргетной биологической терапии дупилумабом привело к значимому улучшению контроля БА, что подтверждалось увеличением в группах сравнения числа случаев, обладающих одним из критериев ремиссии, а именно уровня «АСТ  $\geq 20$  баллов». Несмотря на то, что ФК2 по данному критерию выглядел несколько отстающим в точках 2 и 3, статистическая значимость была достигнута при сравнении с ФК1 и ФК3 только в точке 2, рисунок 3.20. Наиболее высокая доля пациентов с контролем БА на 6-ом и 12-ом месяцах ГИБТ отмечена в ФК1 и ФК3, и составила 59% и 58% на В2 и 66% и 65 % на В3, соответственно рисунку 3.20.

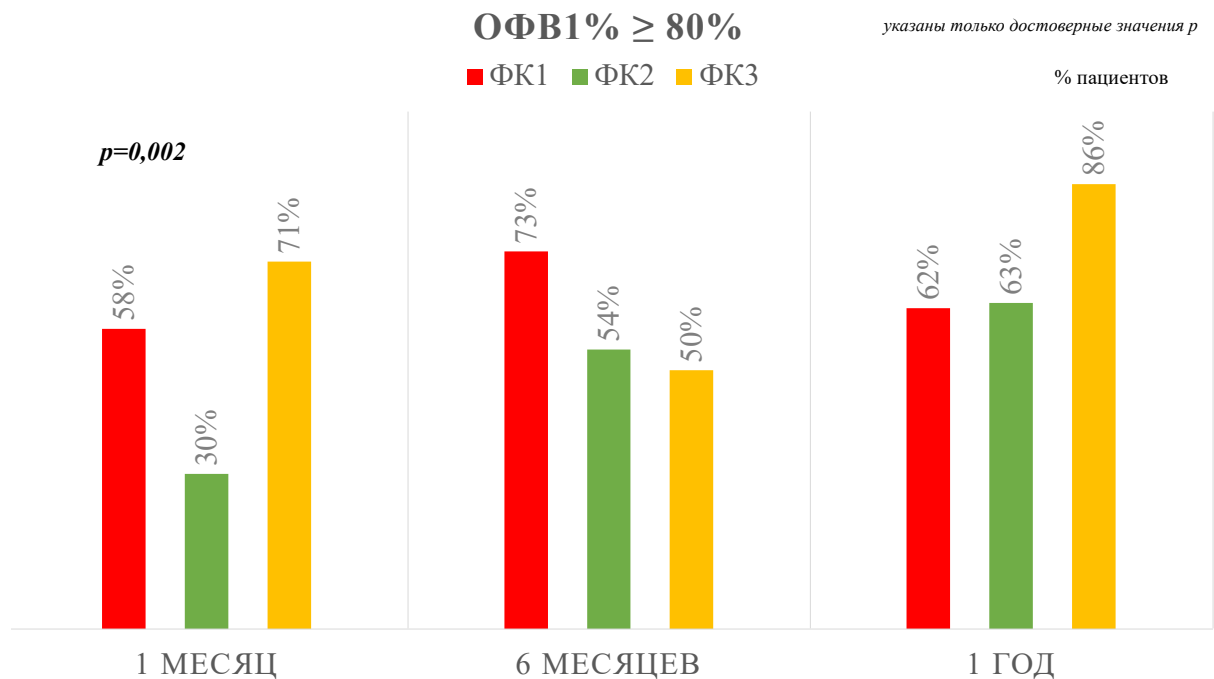


Рисунок 3.21 — Динамика ответа по ОФВ1  $\geq 80\%$  на терапии дупилумабом в выделенных группах пациентов

Динамика показателя «ОФВ1  $\geq 80\%$ » от необходимого в период инициации терапии разнонаправлено менялась в процессе мониторинга. Через 12 месяцев лечения доли пациентов, достигших данной пороговой отметки, в ФК3 составляли 86% (21/26), что значительно превышало частоту встречаемости этого показателя в 1-м и 2-м фенотипических кластерах, рисунок 3.21.

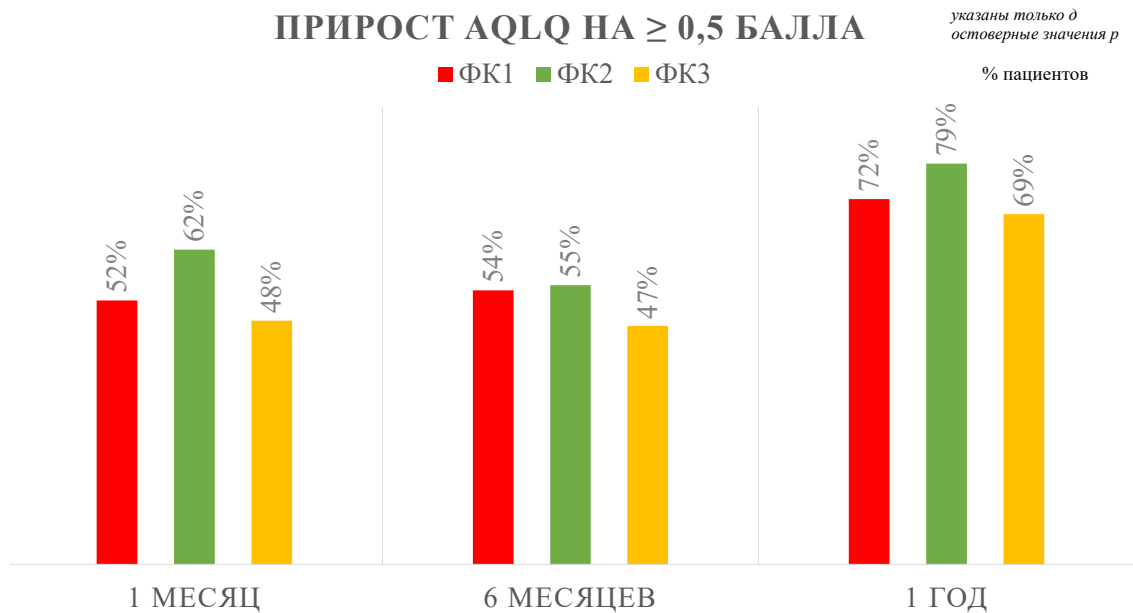


Рисунок 3.22 — Динамика ответа по AQLQ на терапии дупилумабом в выделенных группах пациентов

Улучшение КЖ на фоне применения дупилумаба выражалось в росте показателя AQLQ. 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,  $p=0,75$ , рисунок 3.22.

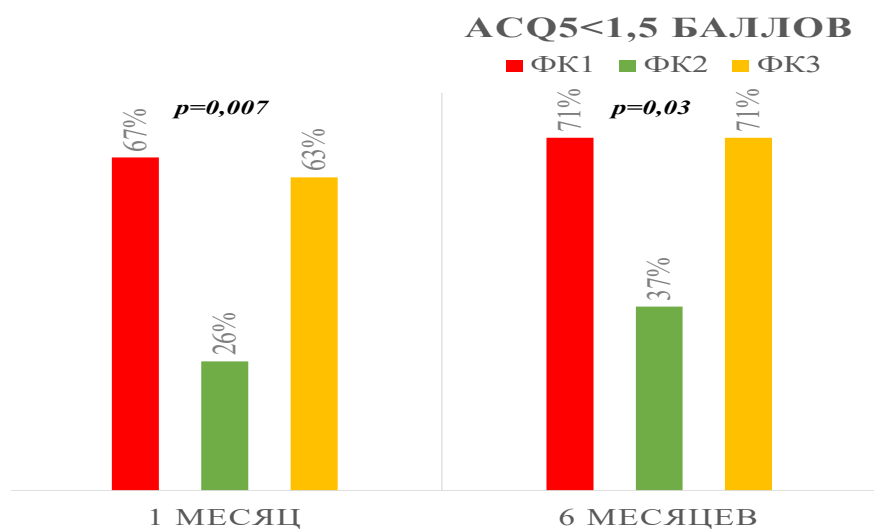


Рисунок 3.23 — Динамика ответа по ACQ5 на терапии дупилумабом в выделенных группах пациентов

Согласно результатам заполнения вопросника ACQ5 (оценка контроль БА на протяжении последней недели) в точке1 определялось значимое увеличение доли пациентов с частичным и полным контролем БА по ACQ < 1,5 баллов, среди пациентов из ФК1 и ФК3. В свою очередь ФК2

отличался медленным и умеренным ростом числа пациентов с уровнем ACQ5 <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 ACQ5 <1,5 баллов на В2, не отличались и составляли 71% и 71%, соответственно рисунку 3.23. Анализ данных в конечной точке мониторинга -12 месяцев был ограничен из-за отсутствия достаточного количества накопленных результатов, рисунок 3.23.

ФК1 и ФК3 лидировали по критерию ответа «АСТ  $\geq 20$  баллов» во всех точках мониторинга, но по функциональной точке «ОФВ1  $\geq 80\%$ » после 6 месяцев пациенты ФК3 имели более высокую частоту ответов, при этом ФК2 имел наиболее выраженный прирост по показателю КЖ «AQLQ  $\geq 0,5$  балла» во всех точках мониторинга, что подчёркивает необходимость дифференцированного подхода к формулированию цели терапии в различные сроки оценки.

Для выявления предикторов достижения ответа на биологическую терапию у пациентов с тБА было проведено исследование влияния признаков пациента на прогнозирование ответа через 6 и 12 месяцев терапии препаратами «омализумаб», «дупилумаб», «меполизумаб», «бенрализумаб». В исследование были включены категориальные признаки, а также были найдены пороговые значения для всех количественных признаков, представленных в виде шкал по оси абсцисс (х), при которых изменение ответа на терапию (в положительную или отрицательную сторону) менялось наиболее статистически значимо; в случае, если пороговые значения не удавалось определить, количественные признаки использовались в неизменном виде. Для определения уровня ответа на ГИБТ использовались следующие метрики: уровень «ОФВ1  $\geq 80\%$ » (далее ОФВ1); «АСТ  $\geq 20$  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 убраны те 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 (выше 75%), уровень tIgE выше 71,5 МЕ/мл, уровень АСТ выше 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 (больше 76%) и индекс Тиффно, выше 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. Вышеизложенная информация отражена на рисунках 3.24–3.25.

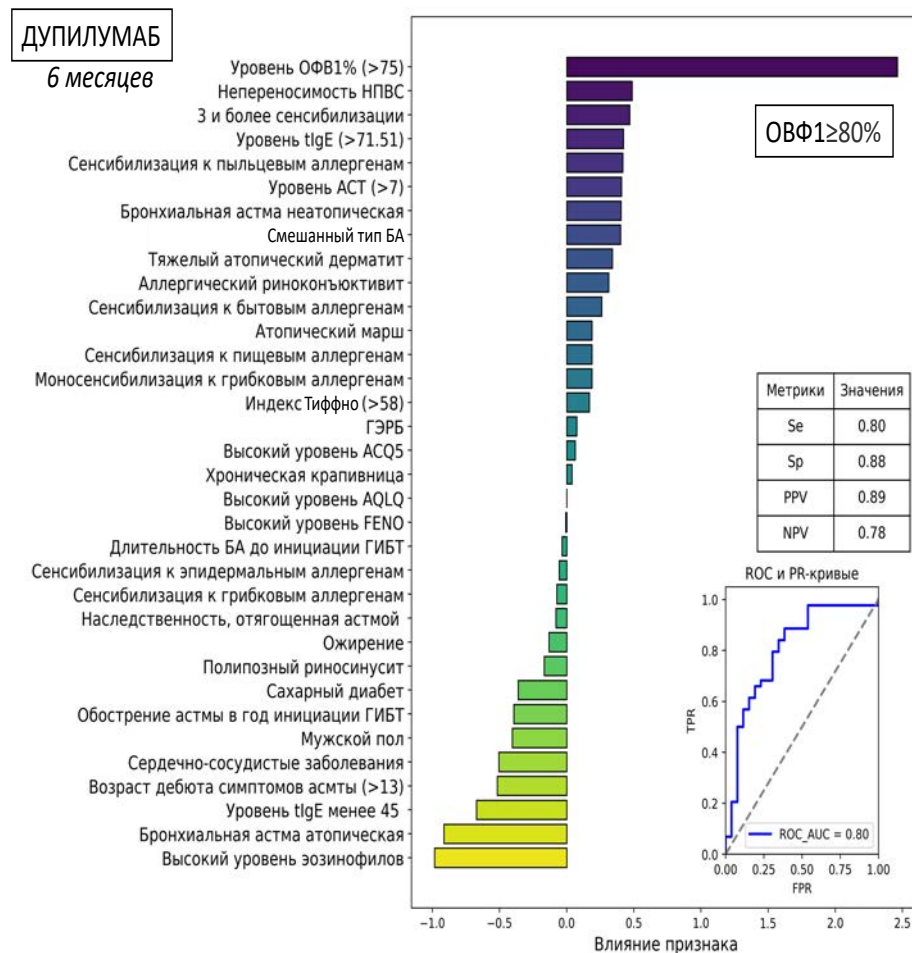


Рисунок 3.24 — Прогностическая модель и независимые предикторы достижения ответа в определенные сроки на терапию дупилумабом при тБА (к 6 месяцам по ОФВ1)

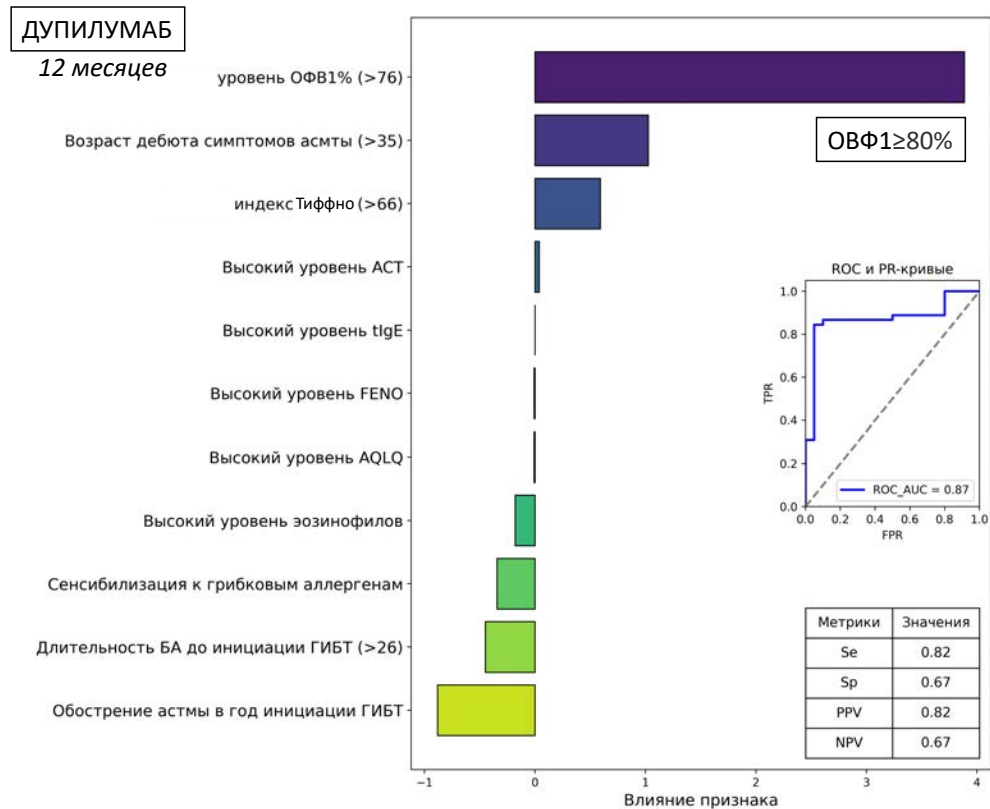


Рисунок 3.25 — Прогностическая модель и независимые предикторы достижения ответа в определенные сроки на терапию дупилумабом при тБА (к 12 месяцам по ОФВ1)

На достижение ответа на терапию дупилумабом по АСТ по окончании 6-го месяца после инициации благоприятно влияли высокий уровень ОФВ1 (более 78%), уровень Тиффно выше 71%, уровень AQLQ выше 4,5 баллов, уровень АСТ выше 18 баллов и уровень ЭозК более  $1,33 \text{ кл/мкл} \times 10^9$ . Тяжелый АтД, АРК, уровень общего tIgE менее 45 МЕ/мл также являлись положительными факторами, ассоциированными с уровнем АСТ. Инициальный уровень АСQ5 выше 2,7, наличие ожирение, сахарного диабета, сенсибилизации к грибковым аллергенам, дебют симптомов БА в возрасте старше 20 лет, наследственность по БА неблагоприятно влияли на ответ на терапию дупилумабом через 6 месяцев после инициации по критерию АСТ. Через год после старта терапии дупилумабом уровень ЭозК выше  $1,19 \times 10^9$ , высокий инициальный АСТ, выше 19 баллов, уровень КЖ AQLQ, выше 3,5 баллов, высокий ОФВ1, выше 85%, и смешанный фенотип БА являлись положительными предикторами ответа на терапию дупилумабом по индексу АСТ. Инициально высокий уровень АСQ5, поздний дебют БА в возрасте старше 34 лет и курение являлись неблагоприятными прогностическими факторами ответа на терапию дупилумабом через год после инициации. Эти данные в графической форме представлены на рисунках 3.26–3.27.



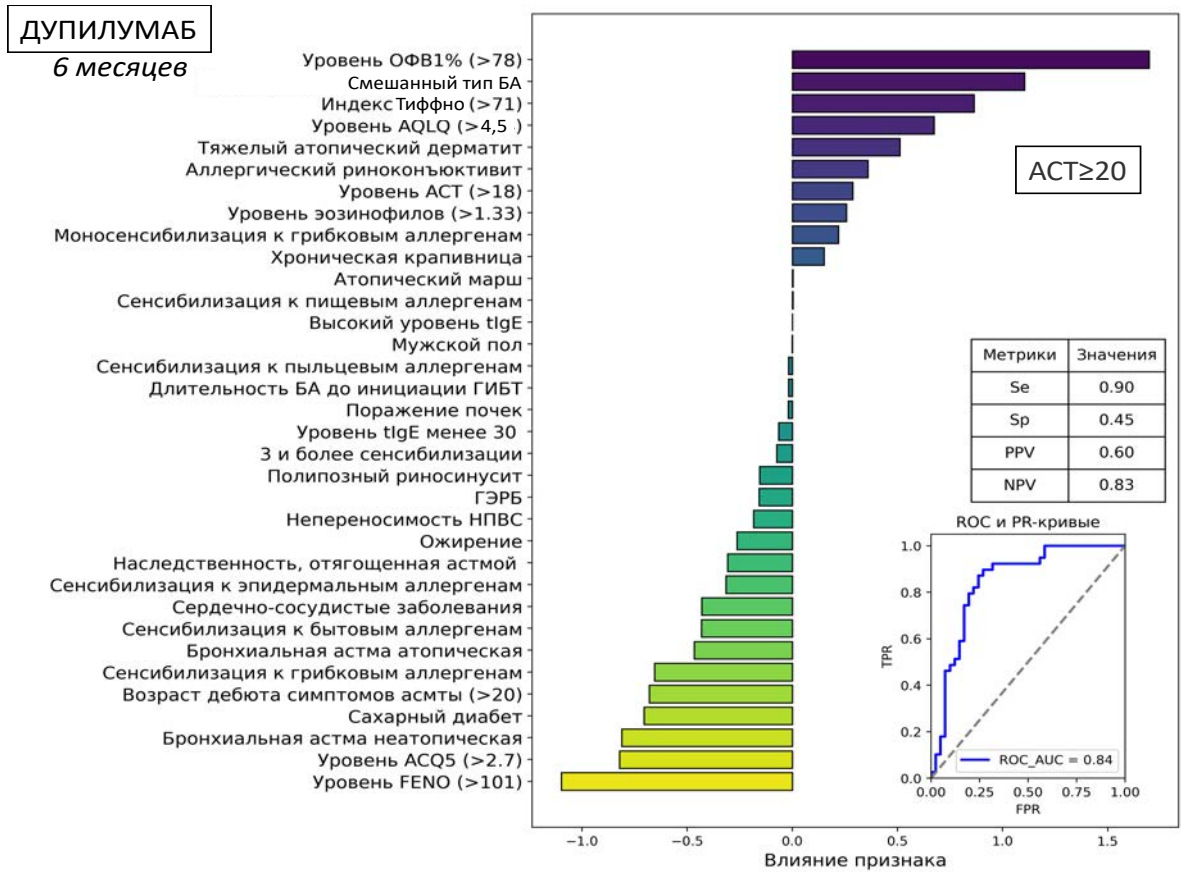


Рисунок 3.26 — Прогностическая модель и независимые предикторы достижения ответа в определенные сроки на терапию дупилумабом при тБА (к 6 месяцам по АСТ)

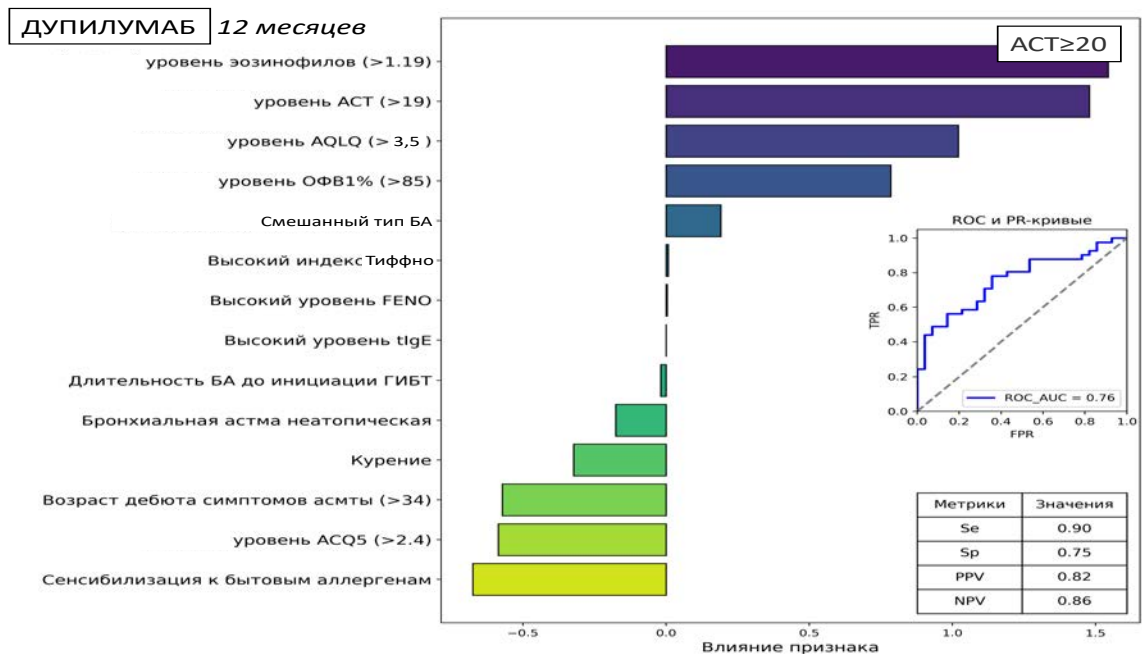


Рисунок 3.27 — Прогностическая модель и независимые предикторы достижения ответа в определенные сроки на терапию дупилумабом при тБА (к 12 месяцам по АСТ)

На уровень КЖ положительно влиял изначально высокий уровень ОФВ1%, при этом, курение, мужской пол и непереносимость НПВП также являлись позитивными предикторами ответа по AQLQ после 6 месяцев терапии дупилумабом. Поздний возраст дебюта – 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. На рисунках 3.28–3.29 проиллюстрированы данные, представленные выше.

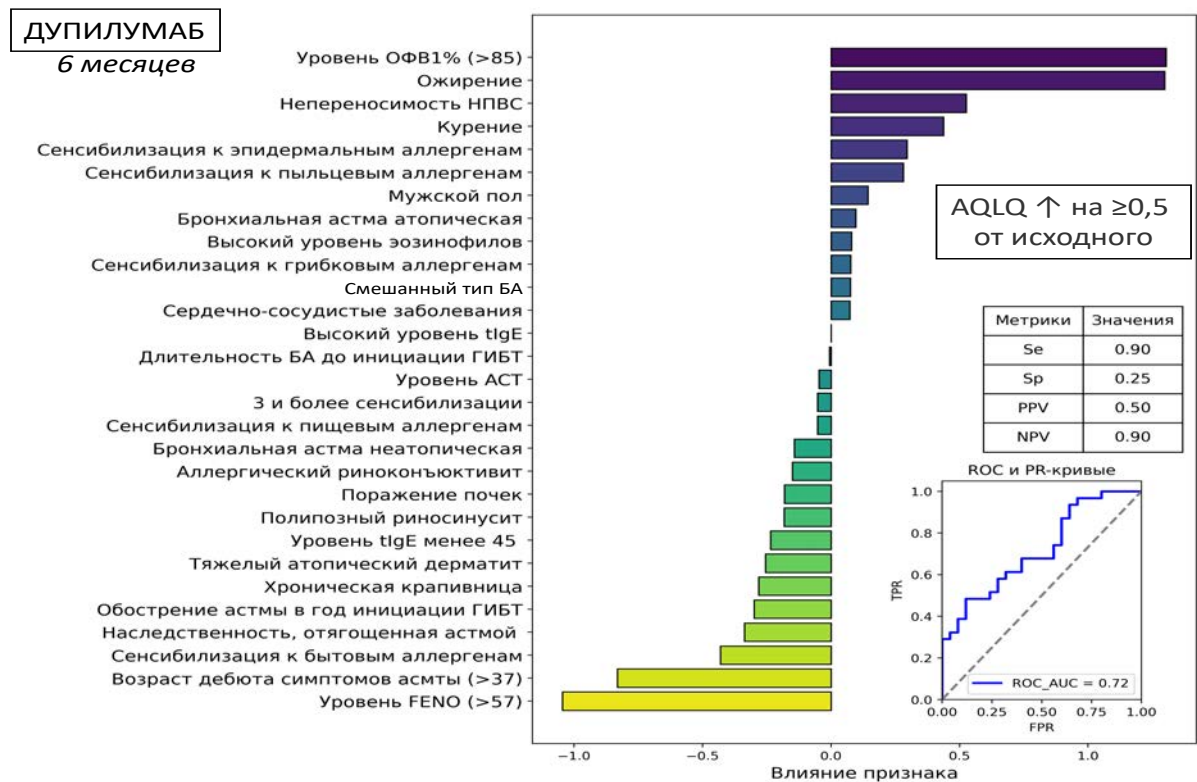


Рисунок 3.28 — Прогностическая модель и независимые предикторы достижения ответа в определенные сроки на терапию дупилумабом при тБА (к 6 месяцам по AQLQ)

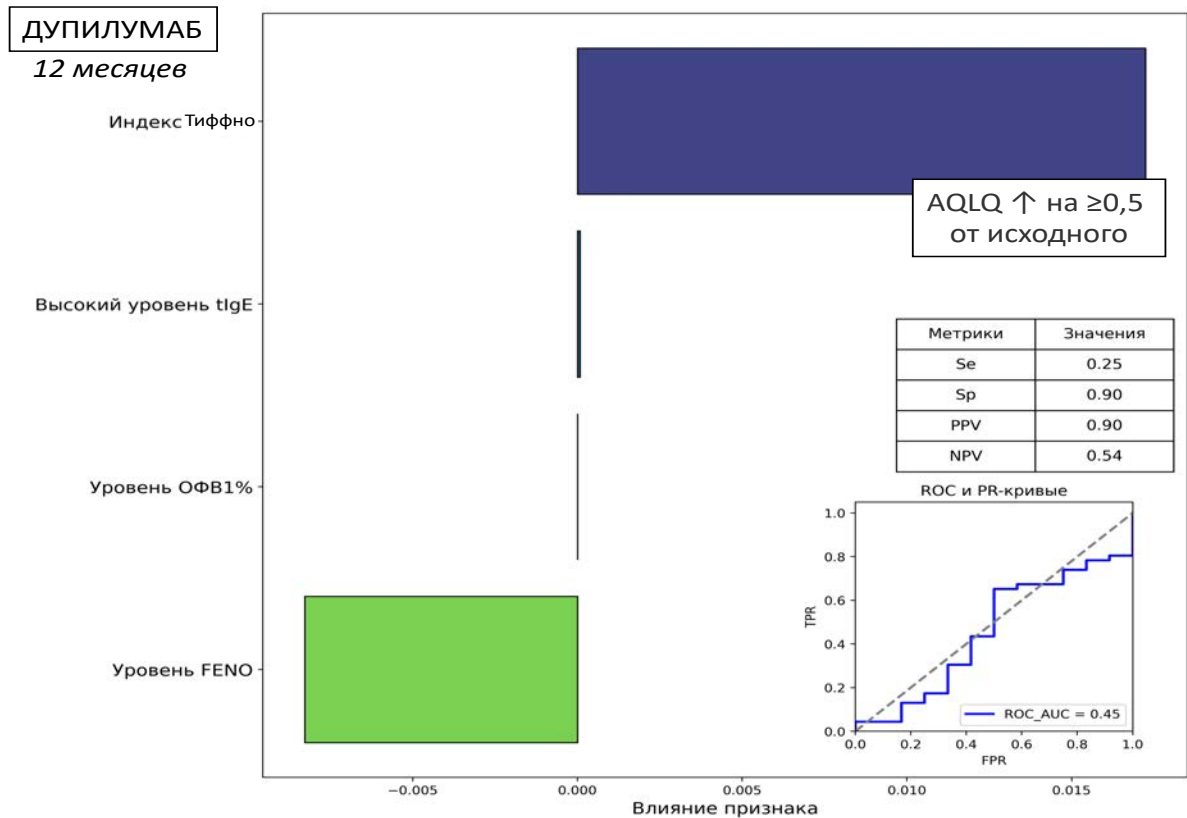


Рисунок 3.29 — Прогностическая модель и независимые предикторы достижения ответа в определенные сроки на терапию дупилумабом при тБА (к 12 месяцам по AQLQ)

Таким образом, прогностические модели сочетания комплекса либо изолированных предикторов ответа на дупилумаб важны для поддержки врачебных решений на этапах динамического наблюдения. Обращает внимание факт, что спектр предикторов меняется в зависимости от этапа оценки, и на примере прогноза ответа по конечной точке AQLQ, единственным негативным предиктором был высокий уровень FeNOex.

### 3.1.2.3 Характеристики когорты пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших меполизумаб, с последующим проведением агломеративной кластеризацией и оценкой ответа на биологическую терапию.

Когорта из 56 пациентов с неконтролируемой тБА, получавших ГИБТ препаратом меполизумаб, была значительно меньше групп «омализумаба» и «дупилумаба», см. таблицу 3.1. Мужчины в рассматриваемой когорте были в меньшинстве, что составляло 30,4%, соответственно, женщины 69,6%. Пациенты данной группы были старше других когорт БП и преимущественно относились ко 2-ому периоду зрелого возраста и периоду пожилого возраста, 56 [49-68], пациенты старше 59 лет составляли 44,6%.

Результаты инструментальных методов исследования соответствовали тяжелому неконтролируемому течению БА со значительным снижением КЖ на инициальном этапе ГИБТ,

инициальные значения ACQ5 - 3,1[2-3,8], АСТ - 12[9-17], AQLQ -  $4 \pm 1,4$ . Распределение по агломеративным кластерам общей когорты БА было следующее: к 1-му ФК относилось больше всего случаев - 71,4%, 16,1% пациентов принадлежали 2-ому ФК, а 3-й занимал долю в 12,5% от всех больных.

Наиболее часто, в 62,5%, встречался неатопический фенотип БА, atopический вариант БА составлял 17,9%, смешанный – 19,6%. Начало симптомов БА (дебют) у пациентов чаще происходило после 40 лет в 58,5% случаев, соответственно, у лиц моложе 40 лет в 41,1% случаев. Продолжительность БА до инициации ГИБТ в группе «меполизумаба» была наименьшей (12,5 [6,75-21,25]), чем в группах других БП. Никотиновая зависимость определялась у 23,2% пациентов, медиана индекса курения была сопоставима с когортой «омализумаба» и составляла 10 [9-20]. При рассмотрении воспалительного статуса были определены умеренно повышенные значения tIgE - 202 [91,3-403,5], концентрация tIgE ниже 30 МЕ/мл встречалась в 9,1%, ЭозК - 0,59 [0,34; 0,99], в 23,2% значения находились в промежутке от 0,3 до 0,49, уровень ЭозК ниже 50 кл/мкл составлял 39,3%. Уровень FeNOex (28 [15-53]) в выдыхаемом воздухе был самый высокий среди из всех групп ГИБТ, Ме 28 [IQR 15; 53]. Выраженность обструктивных нарушений бронхов была наибольшей в когорте «меполизумаба», на этапе инициации доля ОФВ1 менее 60% составляла 41,8%. В исследуемой когорте частота встречаемости сенсibilизации к пыльцевым аллергенам, (26,8%), заметно превышала распространенность других типов гиперчувствительности, бытовые и эпидермальные варианты были представлены в меньших долях, 14,3% и 16,1%. Сенсibilизация к непатогенным плесневым грибам определялась реже, чем в других группах БП в 8,9%, моновариант гиперчувствительности к грибам был отмечен у 2-х пациентов, 2, (3,6%).

Сопутствующий atopический фон, за исключением АРК в 32,1%, отсутствовал, больные исследуемой группы не получали АСИТ до инициации ГИБТ.

Диагноз ХПРС присутствовал у большинства пациентов когорты «меполизумаба», в 83,9% случаев, а непереносимость НВПС составляла в 37,5%. Более 2 полипэктомий было проведено у 40,4% пациентов. Коморбидный фон когорты имел свои особенности: онкологические заболевания, 5,4%, бронхоэктатическая болезнь, 12,5%, СД, 8,9%, были представлены в значимо больших долях, чем в других группах БП. По аналогии с другими когортами БП, в группе пациентов с плохо контролируемой тБА, получавших меполизумаб, была проведена агломеративная кластеризация. В результате вышеуказанного анализа были определены 4 ФК пациентов, что схематично отражает рисунок 3.30.

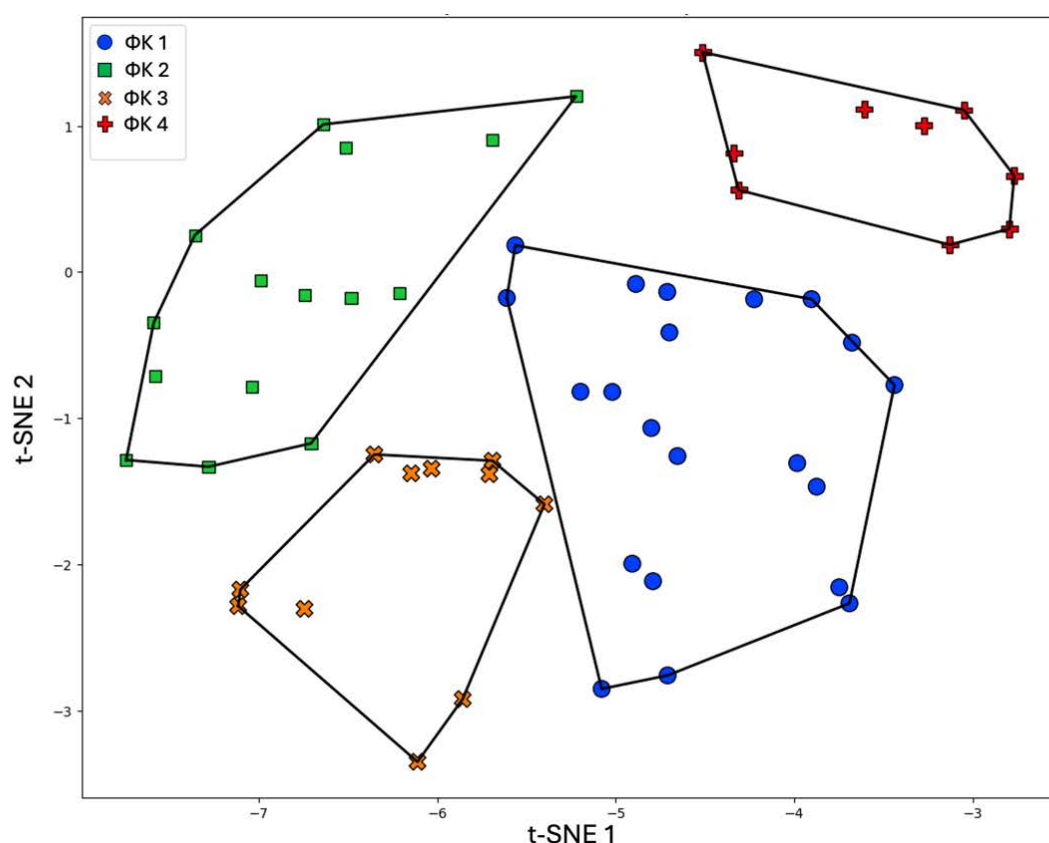


Рисунок 3.30 — Распределение пациентов с ТБА с назначенным меполизумабом по ФК в результате агломеративной кластеризации

Достаточное количество достоверно различающихся признаков позволило создать фенотипические «портреты» пациентов, которые получали меполизумаб, хотя кластерные группы были малочисленны по сравнению с результатами кластерной агломерации в когортах «омализумаба» и «дупилумаба». Первый ФК включал 17 пациентов, второй – 12, третий 14 человек, и самым малочисленным был 4-й – 8 человек. В таблице 3.8 отражены категориальные и количественные характеристики всех 4-х фенотипов. При описании фенотипов после вышеуказанных таблиц будут учитываться только достоверно различающиеся признаки, где  $p < 0,05$ .

Таблица 3.8 — Характеристики фенотипических кластеров когорты пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших терапию меполизумабом

| Показатели                 | Категории | Фенотипические кластеры |             |          |          | P     |
|----------------------------|-----------|-------------------------|-------------|----------|----------|-------|
|                            |           | ФК1                     | ФК 2        | ФК3      | ФК 4     |       |
| А. Категориальные признаки |           |                         |             |          |          |       |
| Возраст (<45 лет)          |           | 5<br>(29,4)             | 1 (8,3)     | 1 (7,1)  | 2 (15,4) | 0.459 |
| Возраст (45-59 лет)        |           | 6<br>(35,3)             | 6 (50)      | 4 (28,6) | 6 (46,1) |       |
| Возраст (>59 лет)          |           | 6<br>(35,3)             | 5<br>(41,7) | 9 (64,3) | 5 (38,5) |       |

Продолжение Таблицы 3.8

|                                                           |            |               |               |            |               |                                   |
|-----------------------------------------------------------|------------|---------------|---------------|------------|---------------|-----------------------------------|
| Возраст дебюта (<40 лет)                                  |            | 7<br>(41,2)   | 7<br>(58,3)   | 4 (28,6)   | 5 (38,5)      | 0,49                              |
| Возраст дебюта (>39 лет)                                  |            | 10<br>(58,8)  | 5<br>(41,7)   | 10 (71,4)  | 8 (61,5)      |                                   |
| Пол                                                       | Женский    | 12<br>(70,6)  | 8<br>(66,7)   | 11 (78,6)  | 8 (61,5)      | 0,804                             |
|                                                           | Мужской    | 5<br>(29,4)   | 4<br>(33,3)   | 3 (21,4)   | 5 (38,5)      |                                   |
| Сенсибилизация к бытовым аллергенам                       | отсутствие | 14<br>(82,4)  | 9<br>(75,0)   | 14 (100,0) | 11 (84,6)     | 0,305                             |
|                                                           | наличие    | 3<br>(17,6)   | 3<br>(25,0)   | 0 (0,0)    | 2 (15,4)      |                                   |
| Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам                 | отсутствие | 13<br>(76,5)  | 10<br>(83,3)  | 14 (100,0) | 10 (76,9)     | 0,277                             |
|                                                           | наличие    | 4<br>(23,5)   | 2<br>(16,7)   | 0 (0,0)    | 3 (23,1)      |                                   |
| Сенсибилизация к пыцевым аллергенам                       | отсутствие | 14<br>(82,4)  | 5<br>(41,7)   | 12 (85,7)  | 10 (76,9)     | 0,046*                            |
|                                                           | наличие    | 3<br>(17,6)   | 7<br>(58,3)   | 2 (14,3)   | 3 (23,1)      |                                   |
| Сенсибилизация к аллергенам непатогенных плесневых грибов | отсутствие | 16<br>(94,1)  | 10<br>(83,3)  | 12 (85,7)  | 13<br>(100,0) | 0,416                             |
|                                                           | наличие    | 1 (5,9)       | 2<br>(16,7)   | 2 (14,3)   | 0 (0,0)       |                                   |
| Сенсибилизация к пищевым аллергенам                       | отсутствие | 17<br>(100,0) | 11<br>(91,7)  | 13 (92,9)  | 12 (92,3)     | 0,706                             |
|                                                           | наличие    | 0 (0,0)       | 1 (8,3)       | 1 (7,1)    | 1 (7,7)       |                                   |
| Моносенсибилизация к грибковым аллергенам                 | отсутствие | 16<br>(94,1)  | 12<br>(100,0) | 13 (92,9)  | 13<br>(100,0) | 0,635                             |
|                                                           | наличие    | 1 (5,9)       | 0 (0,0)       | 1 (7,1)    | 0 (0,0)       |                                   |
| Наличие сенсибилизации к 3 и более группам аллергенов     | отсутствие | 16<br>(94,1)  | 9<br>(75,0)   | 14 (100,0) | 12 (92,3)     | 0,145                             |
|                                                           | наличие    | 1 (5,9)       | 3<br>(25,0)   | 0 (0,0)    | 1 (7,7)       |                                   |
| Непереносимость НПВП                                      | отсутствие | 13<br>(76,5)  | 6<br>(50,0)   | 8 (57,1)   | 8 (61,5)      | 0,495                             |
|                                                           | наличие    | 4<br>(23,5)   | 6<br>(50,0)   | 6 (42,9)   | 5 (38,5)      |                                   |
| АРК                                                       | отсутствие | 13<br>(76,5)  | 6<br>(50,0)   | 12 (85,7)  | 7 (53,8)      | 0,136                             |
|                                                           | наличие    | 4<br>(23,5)   | 6<br>(50,0)   | 2 (14,3)   | 6 (46,2)      |                                   |
| ХПРС                                                      | отсутствие | 2<br>(11,8)   | 6<br>(50,0)   | 0 (0,0)    | 1 (7,7)       | 0,003*<br>РФК 2 – ФК 3<br>= 0,015 |
|                                                           | наличие    | 15<br>(88,2)  | 6<br>(50,0)   | 14 (100,0) | 12 (92,3)     |                                   |

Продолжение Таблицы 3.8

|                                     |               |               |               |            |               |                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------|---------------|---------------|---------------|------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Количество полипэктомий (2 и более) | отсутствие    | 9<br>(60,0)   | 3<br>(50,0)   | 7 (50,0)   | 9 (75,0)      | 0,583                                                                                                                                                                                   |
|                                     | наличие       | 6<br>(40,0)   | 3<br>(50,0)   | 7 (50,0)   | 3 (25,0)      |                                                                                                                                                                                         |
| ГЭРБ                                | отсутствие    | 12<br>(70,6)  | 9<br>(75,0)   | 12 (85,7)  | 10 (76,9)     | 0,798                                                                                                                                                                                   |
|                                     | наличие       | 5<br>(29,4)   | 3<br>(25,0)   | 2 (14,3)   | 3 (23,1)      |                                                                                                                                                                                         |
| ХК (сопутствующая)                  | отсутствие    | 17<br>(100,0) | 12<br>(100,0) | 13 (92,9)  | 12 (92,3)     | 0,525                                                                                                                                                                                   |
|                                     | наличие       | 0 (0,0)       | 0 (0,0)       | 1 (7,1)    | 1 (7,7)       |                                                                                                                                                                                         |
| Ангиоотеки (сопутствующее)          | отсутствие    | 17<br>(100,0) | 12<br>(100,0) | 13 (92,9)  | 13<br>(100,0) | 0,383                                                                                                                                                                                   |
|                                     | наличие       | 0 (0,0)       | 0 (0,0)       | 1 (7,1)    | 0 (0,0)       |                                                                                                                                                                                         |
| Фенотип бронхиальной астмы          | атопический   | 2<br>(11,8)   | 4<br>(33,3)   | 0 (0,0)    | 4 (30,8)      | 0,203                                                                                                                                                                                   |
|                                     | неатопический | 11<br>(64,7)  | 5<br>(41,7)   | 12 (85,7)  | 7 (53,8)      |                                                                                                                                                                                         |
|                                     | смешанный     | 4<br>(23,5)   | 3<br>(25,0)   | 2 (14,3)   | 2 (15,4)      |                                                                                                                                                                                         |
| Курение                             | отсутствие    | 14<br>(82,4)  | 8<br>(66,7)   | 12 (85,7)  | 9 (69,2)      | 0,567                                                                                                                                                                                   |
|                                     | наличие       | 3<br>(17,6)   | 4<br>(33,3)   | 2 (14,3)   | 4 (30,8)      |                                                                                                                                                                                         |
| ЭозК ( $>0,49 \times 10^9$ )        |               | 11<br>(64,7)  | 4<br>(33,3)   | 10 (71,4)  | 9 (69,2)      | 0,588                                                                                                                                                                                   |
| ЭозК ( $0,3 - 0,49 \times 10^9$ )   |               | 3<br>(17,6)   | 5<br>(41,7)   | 2 (14,3)   | 3 (23,1)      |                                                                                                                                                                                         |
| ЭозК ( $0,15 - 0,29 \times 10^9$ )  |               | 1 (5,9)       | 1 (8,3)       | 0 (0)      | 1 (7,7)       |                                                                                                                                                                                         |
| ЭозК ( $<0,15 \times 10^9$ )        |               | 2<br>(11,8)   | 2<br>(16,7)   | 2 (14,3)   | 0 (0)         |                                                                                                                                                                                         |
| Уровень tIgE 2 менее 30 МЕ/мл       | отсутствие    | 13<br>(81,2)  | 11<br>(91,7)  | 14 (100,0) | 12 (92,3)     | 0,355                                                                                                                                                                                   |
|                                     | наличие       | 3<br>(18,8)   | 1 (8,3)       | 0 (0,0)    | 1 (7,7)       |                                                                                                                                                                                         |
| ОФВ1 (%)                            | менее 60      | 6<br>(37,5)   | 11<br>(91,7)  | 6 (42,9)   | 0 (0,0)       | $< 0,001^*$<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 2}} = 0,042$<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 4}} = 0,026$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 4}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 4}} = 0,014$ |
|                                     | 60-84         | 8<br>(50,0)   | 1 (8,3)       | 7 (50,0)   | 5 (38,5)      |                                                                                                                                                                                         |
|                                     | 85 и более    | 2<br>(12,5)   | 0 (0,0)       | 1 (7,1)    | 8 (61,5)      |                                                                                                                                                                                         |
| ССЗ                                 | отсутствие    | 10<br>(58,8)  | 9<br>(75,0)   | 6 (42,9)   | 10 (76,9)     | 0,225                                                                                                                                                                                   |

Продолжение Таблицы 3.8

|                                       |            |                         |                |            |                                                                                           |       |
|---------------------------------------|------------|-------------------------|----------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Онкологические заболевания            | наличие    | 7<br>(41,2)             | 3<br>(25,0)    | 8 (57,1)   | 3 (23,1)                                                                                  | 0,393 |
|                                       | отсутствие | 15<br>(88,2)            | 12<br>(100,0)  | 14 (100,0) | 12 (92,3)                                                                                 |       |
| СД                                    | наличие    | 2<br>(11,8)             | 0 (0,0)        | 0 (0,0)    | 1 (7,7)                                                                                   | 0,418 |
|                                       | отсутствие | 17<br>(100,0)           | 11<br>(91,7)   | 12 (85,7)  | 11 (84,6)                                                                                 |       |
| Бронхоэктазы                          | наличие    | 0 (0,0)                 | 1 (8,3)        | 2 (14,3)   | 2 (15,4)                                                                                  | 0,574 |
|                                       | отсутствие | 16<br>(94,1)            | 11<br>(91,7)   | 11 (78,6)  | 11 (84,6)                                                                                 |       |
| Ожирение                              | наличие    | 1 (5,9)                 | 1 (8,3)        | 3 (21,4)   | 2 (15,4)                                                                                  | 0,291 |
|                                       | отсутствие | 17<br>(100,0)           | 10<br>(83,3)   | 11 (78,6)  | 11 (84,6)                                                                                 |       |
| Б. Количественные признаки            |            |                         |                |            |                                                                                           |       |
| Показатели                            | Категории  | Фенотипические кластеры |                |            | p                                                                                         |       |
|                                       |            | M ± SD /<br>Me          | 95% ДИ<br>/IQR | n          |                                                                                           |       |
| Возраст включения в регистр           | 1          | 52 ± 16                 | 44 – 60        | 17         | 0,116                                                                                     |       |
|                                       | 2          | 57 ± 9                  | 52 – 63        | 12         |                                                                                           |       |
|                                       | 3          | 64 ± 11                 | 57 – 70        | 14         |                                                                                           |       |
|                                       | 4          | 56 ± 15                 | 47 – 65        | 13         |                                                                                           |       |
| Возраст дебюта астмы<br>(симптомы)    | 1          | 37 ± 19                 | 27 – 47        | 17         | 0,270                                                                                     |       |
|                                       | 2          | 34 ± 15                 | 24 – 44        | 12         |                                                                                           |       |
|                                       | 3          | 44 ± 15                 | 36 – 53        | 14         |                                                                                           |       |
|                                       | 4          | 45 ± 17                 | 34 – 55        | 13         |                                                                                           |       |
| Длительность астмы до<br>терапии ГИБТ | 1          | 13                      | 8 – 21         | 17         | 0,365                                                                                     |       |
|                                       | 2          | 14                      | 6 – 44         | 12         |                                                                                           |       |
|                                       | 3          | 18                      | 12 – 22        | 14         |                                                                                           |       |
|                                       | 4          | 8                       | 5 – 16         | 13         |                                                                                           |       |
| Индекс курения                        | 1          | 9                       | 8 – 10         | 3          | 0,345                                                                                     |       |
|                                       | 2          | 10                      | 10 – 17        | 4          |                                                                                           |       |
|                                       | 3          | 21                      | 19 – 23        | 2          |                                                                                           |       |
|                                       | 4          | 15                      | 8 – 24         | 4          |                                                                                           |       |
| Результат ACQ5 изначально             | 1          | 3                       | 2 – 3          | 17         | < 0,001*<br>pФК 3 – ФК 1<br>= 0,005<br>pФК 4 – ФК 2<br>= 0,015<br>pФК 4 – ФК 3<br>< 0,001 |       |
|                                       | 2          | 3                       | 3 – 4          | 12         |                                                                                           |       |
|                                       | 3          | 4                       | 4 – 4          | 13         |                                                                                           |       |
|                                       | 4          | 2                       | 1 – 3          | 12         |                                                                                           |       |



Продолжение Таблицы 3.8

|                              |   |           |               |    |                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------|---|-----------|---------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Результат АСТ инициально     | 1 | 17        | 14 – 21       | 17 | $< 0,001^*$<br>$p_{\text{ФК } 2 - \text{ФК } 1} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК } 3 - \text{ФК } 1} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК } 4 - \text{ФК } 2} = 0,011$<br>$p_{\text{ФК } 4 - \text{ФК } 3} = 0,001$ |
|                              | 2 | 8         | 6 – 11        | 12 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 3 | 8         | 6 – 10        | 14 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 4 | 15        | 13 – 19       | 13 |                                                                                                                                                                                                 |
| SNOT22 инициально            | 1 | 41 ± 22   | 29 – 53       | 15 | 0,076                                                                                                                                                                                           |
|                              | 2 | 66 ± 21   | 44 – 88       | 6  |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 3 | 57 ± 22   | 45 – 70       | 14 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 4 | 56 ± 23   | 42 – 71       | 12 |                                                                                                                                                                                                 |
| Результат AQLQ инициально    | 1 | 4,7 ± 1,2 | 4,1 – 5,3     | 17 | $< 0,001^*$<br>$p_{\text{ФК } 1 - \text{ФК } 2} = 0,002$<br>$p_{\text{ФК } 1 - \text{ФК } 3} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК } 2 - \text{ФК } 4} = 0,001$<br>$p_{\text{ФК } 3 - \text{ФК } 4} < 0,001$ |
|                              | 2 | 3,1 ± 1,1 | 2,4 – 3,8     | 12 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 3 | 2,9 ± 0,7 | 2,5 – 3,3     | 13 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 4 | 4,9 ± 1,3 | 4,1 – 5,7     | 12 |                                                                                                                                                                                                 |
| Эозинофилы $\times 10^9$     | 1 | 0.6       | 0.41 – 0.9    | 17 | 0,489                                                                                                                                                                                           |
|                              | 2 | 0.32      | 0.269 – 0.935 | 12 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 3 | 0.655     | 0.432 – 1.358 | 14 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 4 | 0.6       | 0.44 – 1.03   | 13 |                                                                                                                                                                                                 |
| Уровень tIgE инициально      | 1 | 106       | 47 – 242      | 16 | $0,030^*$<br>$p_{\text{ФК } 2 - \text{ФК } 1} = 0,019$                                                                                                                                          |
|                              | 2 | 372       | 258 – 534     | 12 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 3 | 162       | 99 – 372      | 14 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 4 | 173       | 111 – 716     | 13 |                                                                                                                                                                                                 |
| Индекс Тиффно инициально (%) | 1 | 72        | 63 – 80       | 16 | 0,117                                                                                                                                                                                           |
|                              | 2 | 64        | 53 – 71       | 12 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 3 | 64        | 50 – 72       | 14 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 4 | 76        | 68 – 88       | 13 |                                                                                                                                                                                                 |
| ОФВ1 (%) инициально          | 1 | 66        | 52 – 80       | 16 | $< 0,001^*$<br>$p_{\text{ФК } 2 - \text{ФК } 1} = 0,031$<br>$p_{\text{ФК } 4 - \text{ФК } 1} = 0,031$<br>$p_{\text{ФК } 4 - \text{ФК } 2} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК } 4 - \text{ФК } 3} = 0,008$ |
|                              | 2 | 44        | 34 – 55       | 12 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 3 | 67        | 40 – 79       | 14 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 4 | 88        | 82 – 100      | 13 |                                                                                                                                                                                                 |
| FeNOex (ppb) инициально      | 1 | 36        | 21 – 48       | 12 | 0,312                                                                                                                                                                                           |
|                              | 2 | 21        | 8 – 44        | 11 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 3 | 26        | 12 – 40       | 11 |                                                                                                                                                                                                 |
|                              | 4 | 46        | 31 – 64       | 8  |                                                                                                                                                                                                 |

Пациенты всех 4-х ФК имели неконтролируемую тБА с выраженными признаками обструкции бронхов и низким уровнем КЖ, что подтверждалось результатами опросников. Но показатели этих анкет имели статистически значимые различия. Хуже всего по данным АСТ состояние контроля БА было во 2-ом (8 [6-11]) и 3-ем ФК (8 [6-10]),, лучше индексы АСТ выглядели в 1-ом (17 [14-21]) и 4-ом (15 [13-19]) ФК ( $p < 0,001$ ). Самым неблагоприятным по уровню контроля БА из группы «меполизумаба» обладали пациенты 3-го ФК (4 [4-4];  $p < 0,001$ ). По результатам анкеты AQLQ самый высокий уровень КЖ был во 4-ом ФК ( $4,9 \pm 1,3$  95% ДИ:

4,1-5,7), в 1-ом ФК уровень КЖ был близок к показателям ФК4, наиболее низкие индексы определялись в ФК2 ( $2,9 \pm 0,7$ ; 95% ДИ: 2,5 – 3,3) и ФК3 ( $3,1 \pm 1,1$ ; 95% ДИ: 2,4 – 3,8) ( $p < 0,001$ ).

Наиболее **низкие функциональные показатели обструкция бронхов** по результатам **ОФВ1** чаще всего встречалась во 2-ом ФК, 91,7% пациентов имели показатель «ОФВ1 < 60%». Величины «ОФВ1 от 60% до 84%» чаще всего имели пациенты ФК4, что составляло 38,5%, для них же показатель «ОФВ1 больше 85%» встречался в 61,5% случаев.

Концентрация **tIgE** была выше во 2-ом ФК (372 [258-534]), самые низкие значения отмечались в ФК1 (106 [47-242]) ( $p < 0,001$ ).

Когорты ФК различались по спектру сенсibilизации, пациенты ФК1 и ФК3 чаще всего страдали пылевой аллергией в 82,4% и 85,7% случаев, соответственно, меньше всего больных с гиперчувствительностью к пыльце растений находилось во ФК2, 41,7%,  $p < 0,046^*$ .

**ХПРС**, который сопутствовал тБА в общей когорте «меполизумаба» в 83,9%, был распределен по фенотипам неравномерно. В ФК3 все 100% пациентов имели ХПРС, и в ФК4 таких больных было 92,3%. В ФК1 доля аналогичных случаев была меньше, 88,2%, а наименьшая доля таких пациенты была в ФК2 и составляла 50%,  $P < 0,003^*$ .

Далее характеристики каждого из четырех кластеров представлены в виде описания «портрета пациента» на инициальном этапе ГИБТ.

В **первом ФК** уровень КЖ по AQLQ был достоверно выше или сопоставим со сравниваемыми когортами. Воспалительный статус характеризовался низкими значениями tIgE (3,3 [1-5]),  $p < 0,001^*$ . Высокая частота встречаемости сенсibilизации к пылевым аллергенам в 82,4% была сравнима с распространенностью ХПРС 88,2%.

**Второй ФК** наравне с ФК3 являлся самым тяжелым по уровню КЖ согласно результатам анкеты AQLQ. Пациенты этой когорты имели самые тяжелые проявления бронхообструкции из всех 4-х ФК, у 91,7% пациентов ОФВ1 < 60%; самые высокие цифры tIgE (372 [258-534]); наименьшее среди групп сравнения частоту распространенности пылевой сенсibilизации, 41,7%, доля сопутствующего ХПРС была меньше, чем в других исследуемых группах, но охватывала 50% пациентов когорты.  $P < 0,003^*$ .

Пациенты **ФК3** в 100% случаев имели сопутствующий ХПРС, наихудшие **характеристики контроля по АСТ, и АСQ5** среди групп сравнения, наиболее низкие индексы AQLQ ( $2,9 \pm 0,7$ ; 95% ДИ: 2,5 – 3,3;  $p < 0,001$ ), реже остальных ФК диагностировалась пылевая аллергия, в 14,3% случаев.

**ФК4** был самый благополучный в плане тяжести синдрома обструкции бронхов, показатель «ОФВ1 больше 85%» встречался в 61,5% случаев, результаты ОФВ1 в промежутке «от 60% до 84%» составляли 38,5%. Уровень КЖ пациентов был самый высокий по сравнению с больными других групп ( $22,4 \pm 5,7$ ; 95% ДИ: 18,7–26). Пылевая сенсibilизация выявлялась у

23,1%,  $p < 0,046^*$ , что было меньше встречаемости, чем в ФК2. Доля сопутствующего ХПРС была незначительно, но значимо меньше, чем в ФК3 и составляла, 92,3%.  $P < 0,046^*$ .

Согласно вышеописанным алгоритмам анализа характера ответа на БП в данной работе, были рассмотрены данные пациентов, получавших меполизумаб соответственно выделенным ФК, на визитах через 1 (В1), 6 (В2) и 12 (В3) месяцев непрерывного лечения.

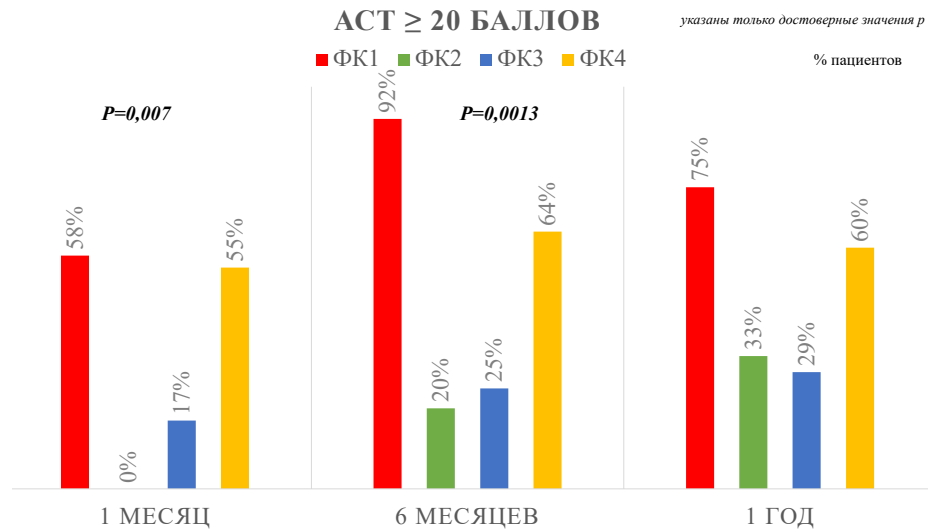


Рисунок 3.31 — Пациенты на терапии меполизумабом с уровнем контроля астмы по «АСТ  $\geq 20$  баллов» (достижения 1 из критериев ремиссии)

Согласно графикам на рисунке 3.31, критерий контроля БА «АСТ  $\geq 20$  баллов» в когорте «меполизумаба» встречался чаще в ФК1 и ФК4, достигая максимума на точке 2, соответственно в 92% и 64% случаев, а затем снижался на в точке 3 в ФК1 до 75%, а в ФК4 до 60%. Пациенты ФК1 не соответствовали этому критерию в точке 1, и в 12 месяцев треть из них, (33%), имела «АСТ  $\geq 20$  баллов». Для всех ФК был характерен прирост показателя на сроке 12 месяцев по сравнению с 1-м месяцем.

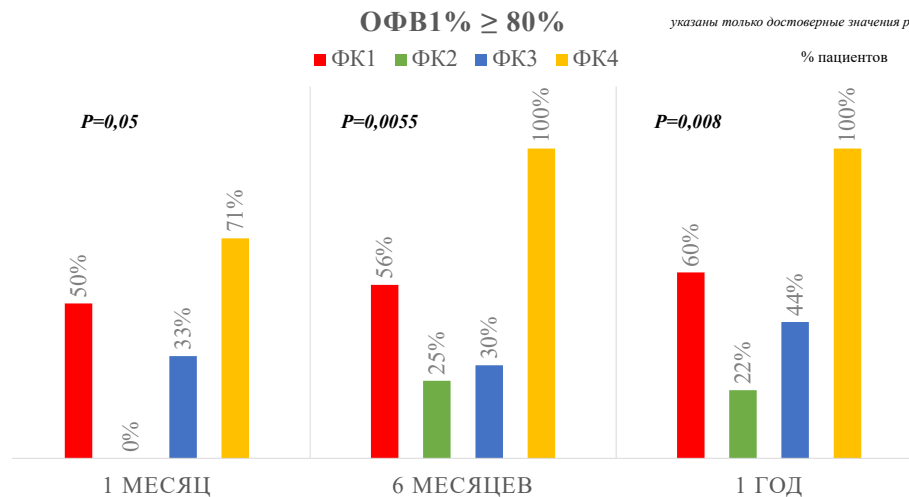


Рисунок 3.32 — Изменение числа пациентов с уровнем пре-ОФВ1  $\geq 80\%$  от должного значения в течение года терапии меполизумабом

Согласно рисунку 3.32 показатель «ОФВ1  $\geq 80\%$ » от должного отсутствовал у пациентов ФК2 по окончанию месяца терапии. Динамика изменений распространенности показателя «ОФВ1  $\geq 80\%$ » от должного в ФК2 отличалась от других кластеров, этот признак отсутствовал по окончанию месяца терапии, а вместо прироста в точке 3 отмечалось снижение на 3% после прироста в точке 2 до 25%. 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.

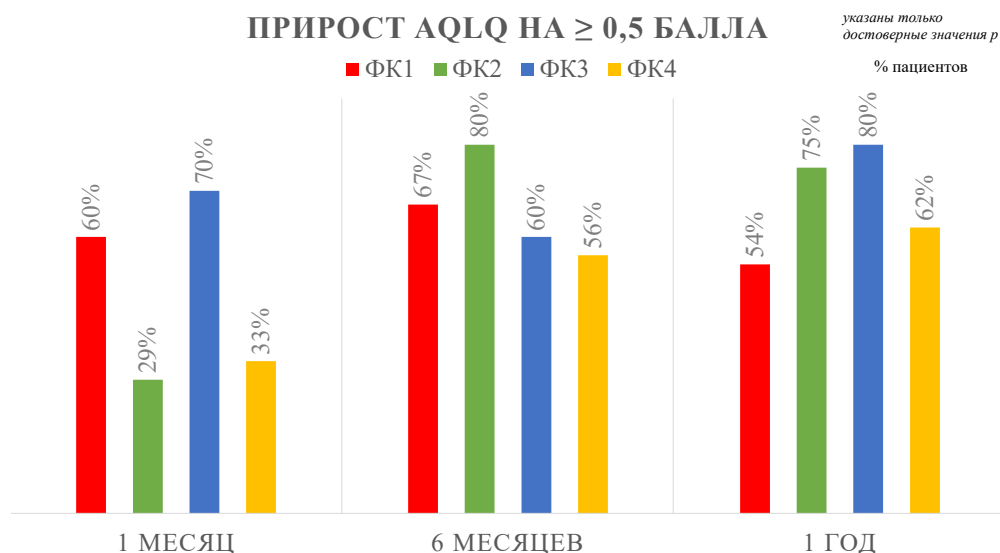


Рисунок 3.33 — Изменение числа пациентов с улучшением качества жизни соответственно критерию AQLQ  $\geq 0,5$  баллов в течение года терапии меполизумаба

Согласно данным рисунка 3.33, доли пациентов, получавших меполизумаб с критерием «AQLQ на  $\geq 0,5$  баллов» прирастали во всех ФК, но каждый фенотип имел свои особенности

динамики частоты встречаемости улучшения КЖ по данному показателю. Количество пациентов ФК1 с «AQLQ на  $\geq 0,5$  баллов» приросло на В2 на 7%, а затем на В3 снизилось на 13%. Наоборот, количество пациентов ФК3 с «AQLQ на  $\geq 0,5$  баллов» снизилось на В2 на 10%, а затем на В3 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.

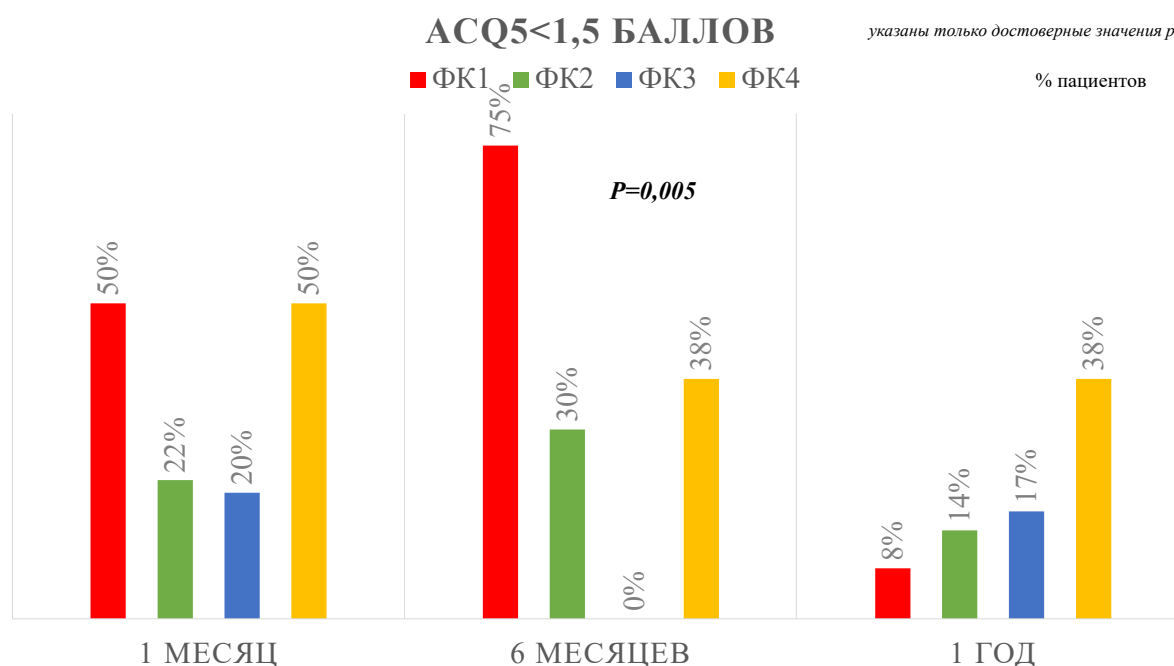


Рисунок 3.34 — Изменение числа пациентов с улучшением уровня контроля соответственно критерию АСQ5<1,5 баллов в течение года терапии меполизумаба

Данные на рисунке 3.34 демонстрируют резкое снижение частоты встречаемости признака «АСQ <1,5 баллов» среди больных всех четырех ФК в точке 3. После снижения распространенности среди пациентов ФК4 этого показателя на 12 % на этапе точки 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 упало с 75% на в точке 2 до 8% в точке 3.

В когорте «меполизумаба» наибольшая доля ответов по анализируемым критериям принадлежала пациентам ФК4. Быстрый рост частоты ответов в ФК1 и ФК2 по уровню КЖ за первое полугодие возможно связан с изначально низким показателем критерия «AQLQ  $\geq 0,5$  баллов»

Определение предикторов достижения ответа на ГИБТ у пациентов с тБА с применением модели логистической регрессии было подробно описано в аналогичных разделах исследования

когорт омализумаба и дупилумаба. Точки мониторинга соответствовали 6 и 12 месяцам терапии меполизумабом.

Для определения уровня ответа на ГИБТ использовались следующие метрики: уровень  $\text{ОФВ1} \geq 80\%$  (далее  $\text{ОФВ1}$ );  $\text{АСТ} \geq 20$  баллов (далее  $\text{АСТ}$ ); увеличение  $\text{AQLQ}$  на  $\geq 0,5$  балла от исходного значения и/или значение  $\text{AQLQ} \geq 7$  баллов (далее  $\text{AQLQ}$ ). Из графика модели отношения шансов удалены признаки, которые не являлись статистически значимыми по влиянию на ответ на терапию.

К 6 месяцу терапии меполизумабом на уровень  $\text{ОФВ1}$  положительно влияли инициально высокий уровень индекса Тиффно, выше 73%, уровень  $\text{AQLQ}$  выше 4 баллов, уровень  $\text{ЭозК}$  выше  $0,32 \text{ кл/мл} \times 10^9$ . Смешанный фенотип БА и наличие АРК также благоприятно влияли на уровень ответа относительно показателя  $\text{ОФВ1}$ . При этом курение, инициально низкий уровень  $\text{tIgE}$ , высокий уровень  $\text{АСQ5}$ , большая длительность БА до инициации меполизумаба, порог-больше 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  $\text{ОФВ1}$  оставались: уровень  $\text{ЭозК}$  выше  $0,32 \times 10^9$ , инициальный высокий уровень индекса Тиффно, более 71%, смешанный фенотип БА и АРК. Курение, онкологические заболевания в анамнезе, наличие бронхоэктазов, мужской пол, низкий уровень  $\text{tIgE}$  являлись неблагоприятными факторами, негативно влияющими на ответ на терапию меполизумабом спустя год после старта. Схематично эти данные отражены на рисунках 3.35–3.36.

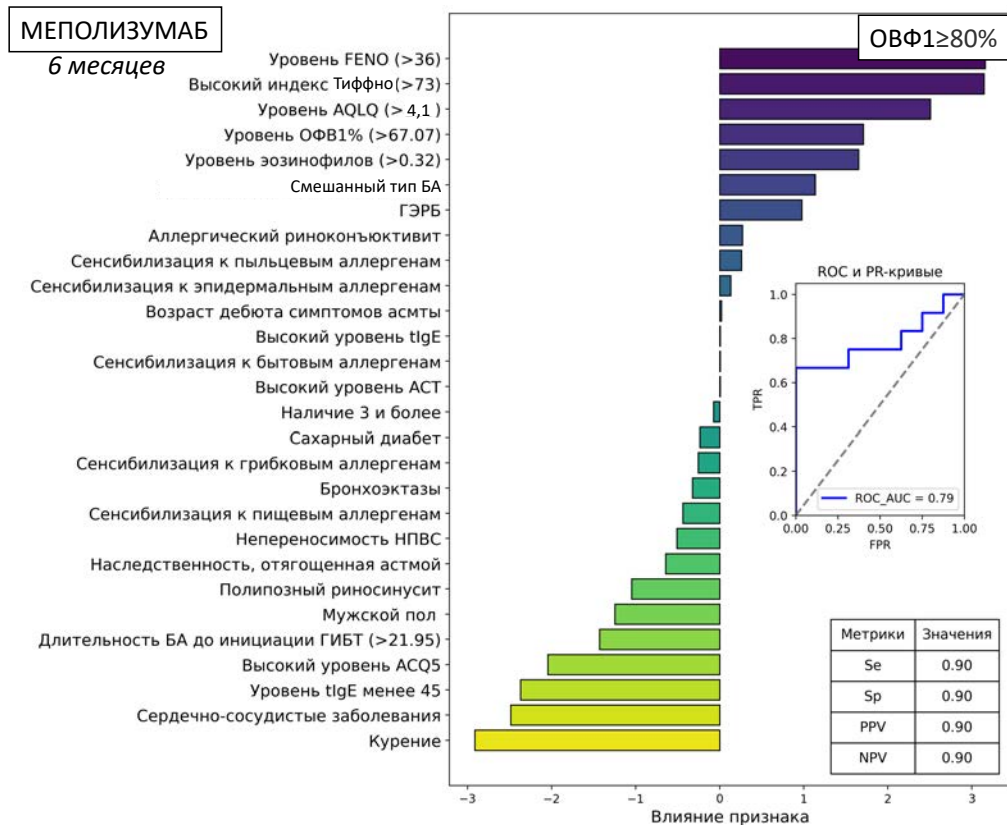


Рисунок 3.35 — Модель отношения шансов признаков пациента с тяжелой бронхиальной астмой достижение ответа на терапию меполизумабом к 6 месяцам после старта по ОФВ1

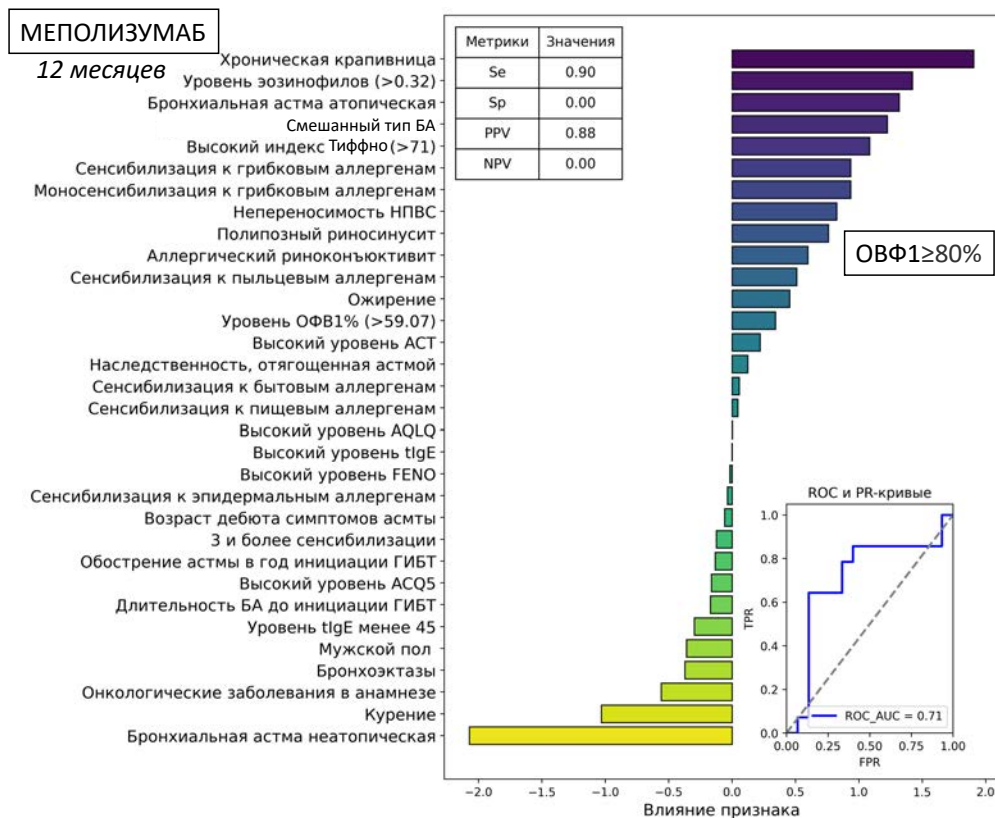


Рисунок 3.36 — Модель отношения шансов признаков пациента с тяжелой бронхиальной астмой достижение ответа на терапию меполизумабом к 12 месяцам после старта по ОФВ1

Высокий индекс Тиффно, выше 73%, инициальный уровень АСТ выше 13 баллов, смешанная форма БА и уровень КЖ выше 3,1 баллов по AQLQ являлись благоприятными факторами ответа на терапию меполизумабом по АСТ. Большая продолжительность БА до инициации меполизумба, более 22 лет, была единственным значимым неблагоприятным фактором пациента по индексу АСТ через 6 месяцев терапии. Спустя год терапии меполизумабом 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 общего tIgE, а также сенсibilизация к 3-ем и более группам аллергенов являлись неблагоприятными факторами пациента по влиянию на ответ на терапию по АСТ. Вышеописанные данные схематично отражены на рисунках 3.37–3.38.

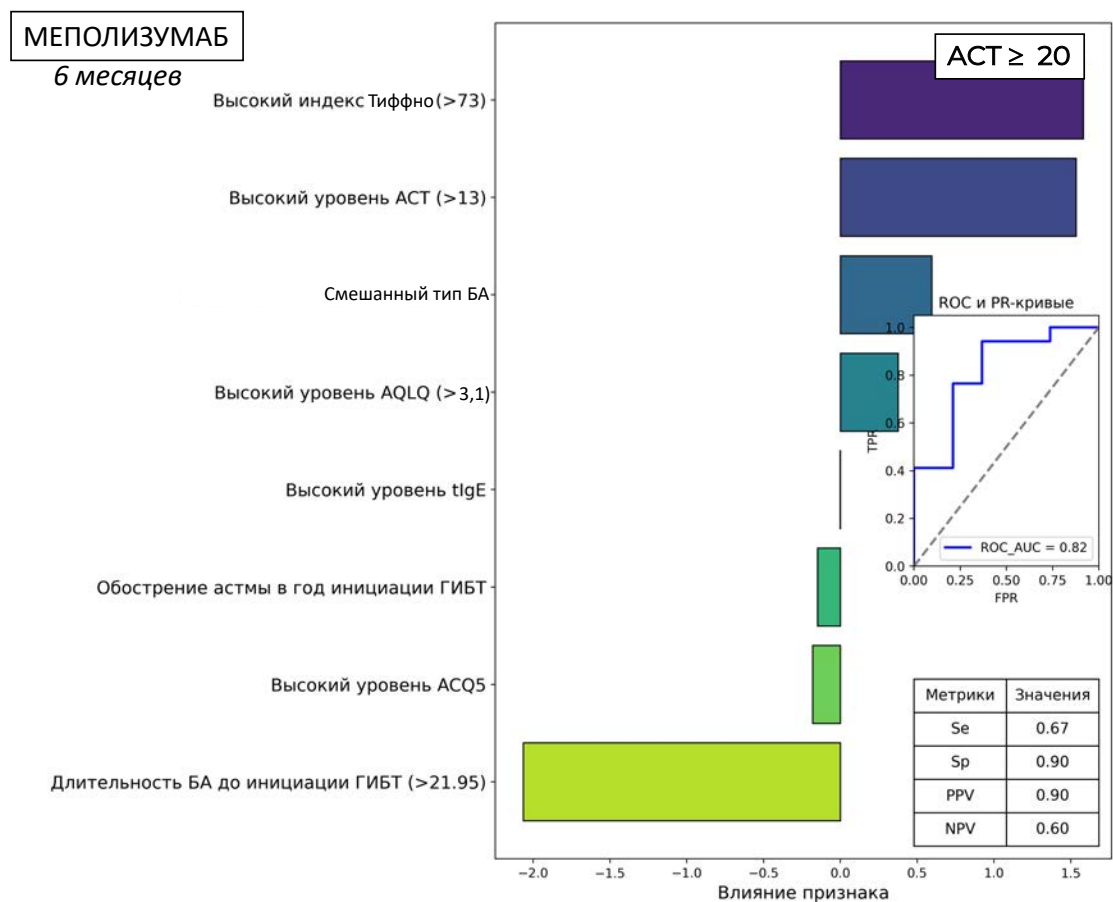


Рисунок 3.37 — Модель отношения шансов признаков пациента с тяжелой бронхиальной астмой достижение ответа на терапию меполизумабом к 6 месяцам после старта по АСТ



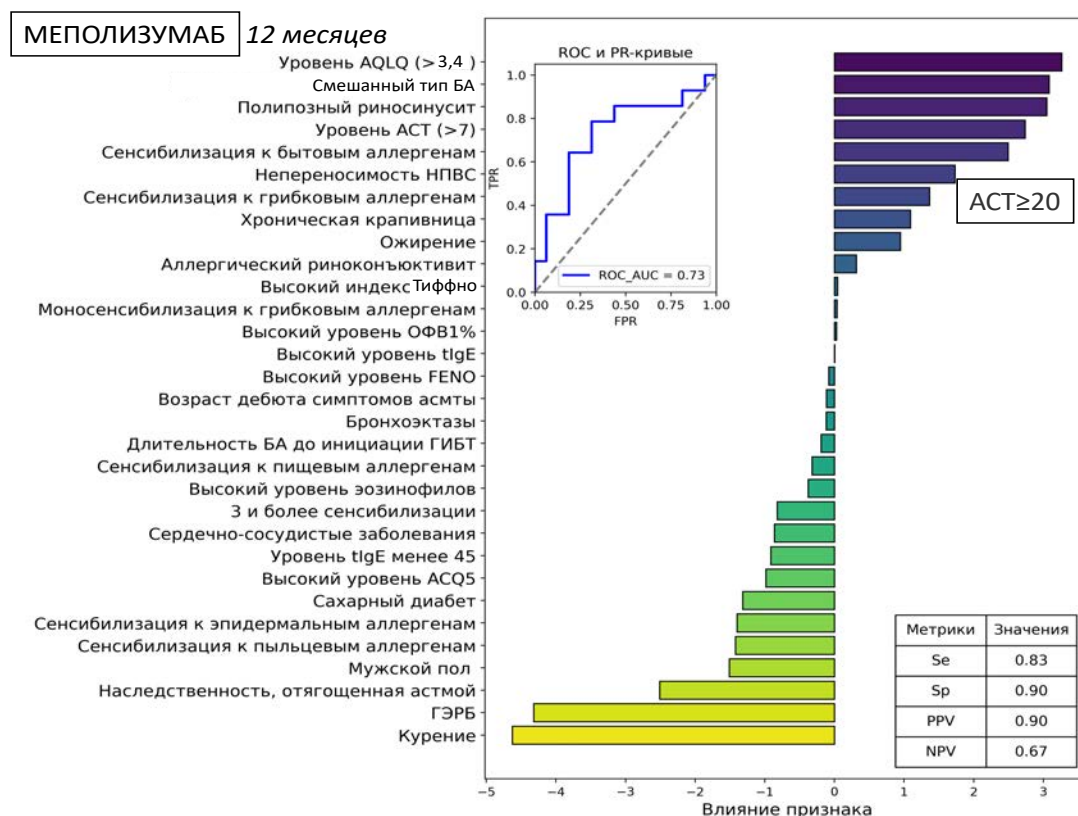


Рисунок 3.38 — Модель отношения шансов признаков пациента с тяжелой бронхиальной астмой достижение ответа на терапию меполизумабом к 12 месяцам после старта по АСТ

По влиянию на уровень КЖ согласно оценке по AQLQ наиболее значимыми благоприятными признаками являлись смешанный фенотип БА, уровень общего IgE – с пороговым значение выше 212, сопутствующий АРК. Негативными предикторами ответа на терапию меполизумабом являлись наличие сенсibilизации к 3-ем и более группам аллергенов, высокий уровень ЭозК, мужской пол и ожирение. Эти данные отражены на рисунке 3.39.

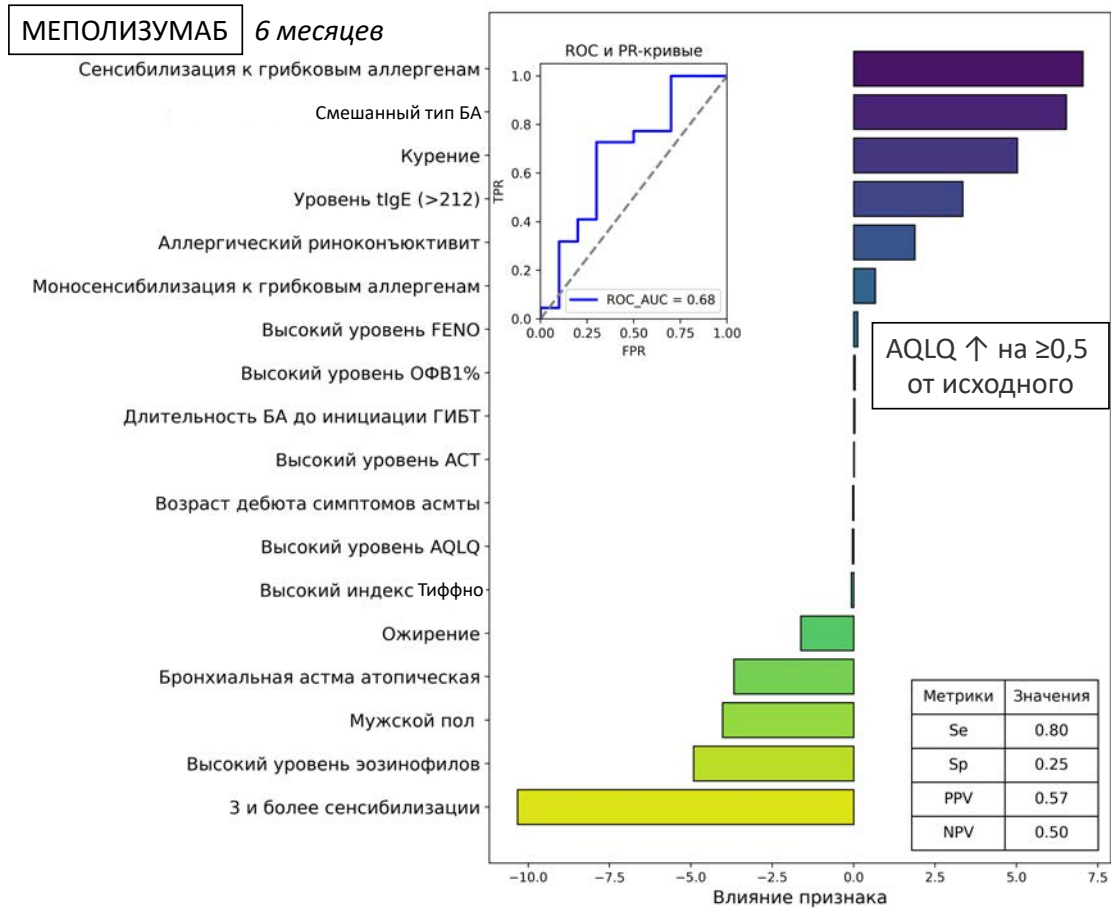


Рисунок 3.39 — Модель отношения шансов характеристик пациентов с тяжелой бронхиальной астмой достижение ответа на терапию меполизумабом к 6 месяцам после старта по AQLQ

Через 1 год терапии меполизумабом значимым негативным фактором по влиянию на достижение целевых показателей КЖ по AQLQ оставалось наличие сенсибилизации к 3-ем и более групп аллергенов. Низкий уровень tIgE и смешанный фенотип БА являлись благоприятными факторами по влиянию на AQLQ через 1 год после терапии меполизумабом. Эти данные схематично отражены на рисунке 3.40.

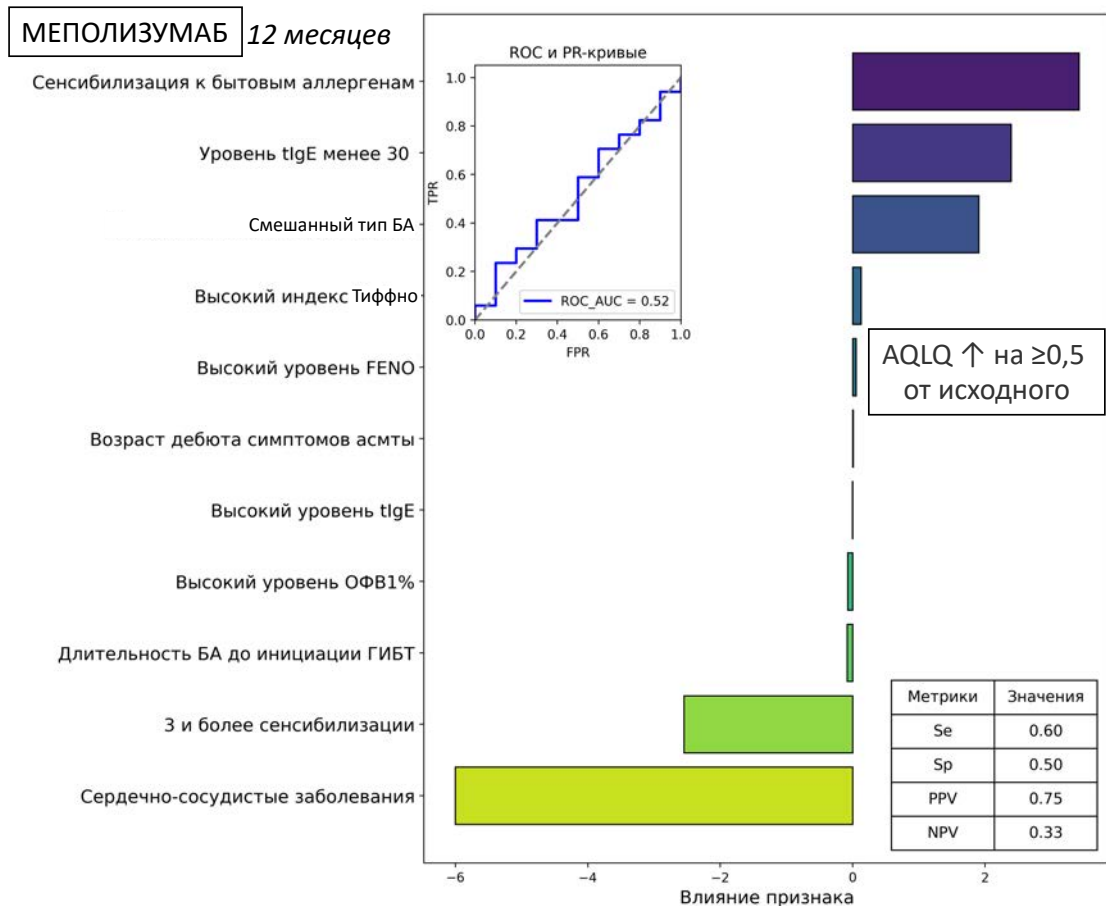


Рисунок 3.40 — Модель отношения шансов признаков пациента с тяжелой бронхиальной астмой достижение ответа на терапию меполизумабом к 12 месяцам после старта по AQLQ

### 3.1.2.4 Характеристики когорты пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получавших бенрализумаб, с последующей агломеративной кластеризацией и оценкой ответа на биологическую терапию

Исследуемая когорта была сформирована из 45 пациентов, получавших бенрализумаб, с неконтролируемой тБА. Результаты валидированных анкет соответствовали плохо контролируемому течению БА: ACQ5 - 2,4 [1,8-3,8]; АСТ - 10 [8-15].

В группу вошли 21 мужчина, (46,7%), и 24 женщины (53,3%), все больные находились в зрелом возрасте (51 [42-58]) ( $p < 0,001$ ). Средний возраст включения в регистр и старта ГИБТ: 50,3 лет. Распределение фенотипов БА было следующим: 44,4% составлял неатопический вариант, 31,1% - смешанный, 24,4% - неатопический. В когорте преобладал поздний дебют БА (33 [19;44]). Длительность БА с момента постановки диагноза до момента инициации терапии составляла 14 [6-28] лет. Данные ОФВ1 свидетельствовали о тяжелом обструктивном синдроме, показатели менее 60% встречались в 44,4% случаев, средний результат был равен 64,6%. Средний уровень tlgE составлял 744,8 МЕ/мл, с широким интерквартильным размахом – 266,95 [98,9-715,3]. В

55,56% пациентов когорты имели уровень ЭозК более 0,5 (или 500 кл/мкл). Значения уровня FeNOex составлял 17 [12-49] ppb.

Сенсибилизации к различным аллергенам была распределена следующим образом: к бытовым аллергенам – в 26,7% случаев, к эпидермальным – в 28,9%, чаще всего встречалась гиперчувствительность к пыльцевым аллергенам. Сенсибилизация к непатогенным плесневым грибам была диагностирована у 7-х больных, (15,6 %), у 4-х (8,9%), из них гиперчувствительность была в моноварианте. Диагноз пищевой аллергии был у 1-го пациента.

В когорте «бенрализумаба» отсутствовал коморбидный АтД. Сопутствующий профиль аллергических заболеваний был представлен АРК в 40% случаев. ХПРС был подтвержден у 66,7% пациентов, средние значения SNOT22 составляли  $54 \pm 23$ . Критерию тяжелого течения ХПРС, а именно более двух полипэктомий в анамнезе до инициации ГИБТ, соответствовали 40% пациентов. Непереносимость НПВП с клиникой бронхоспазма присутствовала в 66,67%.

Курильщики составляли 64,4% пациентов, индекс курения был равен 13 [6-20] пачка/лет. Ожирением страдали 33,3% пациентов, из них 24,3% с ожирением 1-й степени, 3-я степень в данной когорте не определялась, в 10,8% случаях отмечалась 2-я степень ожирения. Избыточный вес встречался с той же частотой, что и ожирение, 32,4%. Сопутствующий ГЭРБ отмечен у 7 пациентов, что составило 15,6% когорты. Особенностью коморбидного фона когорты «бенрализумаба» являлась доля ССЗ – 40% пациентов.

По аналогии с другими видами ГИБТ когорта «бенрализумаба» подверглась агломеративно-кластерному анализу. В результате было определено 3 фенотипических кластера, распределение которых отражено на рисунке 3.41. Подробно характеристики ФК даны в таблицах 3.9. Описание фенотипов представлено после вышеуказанных таблиц.

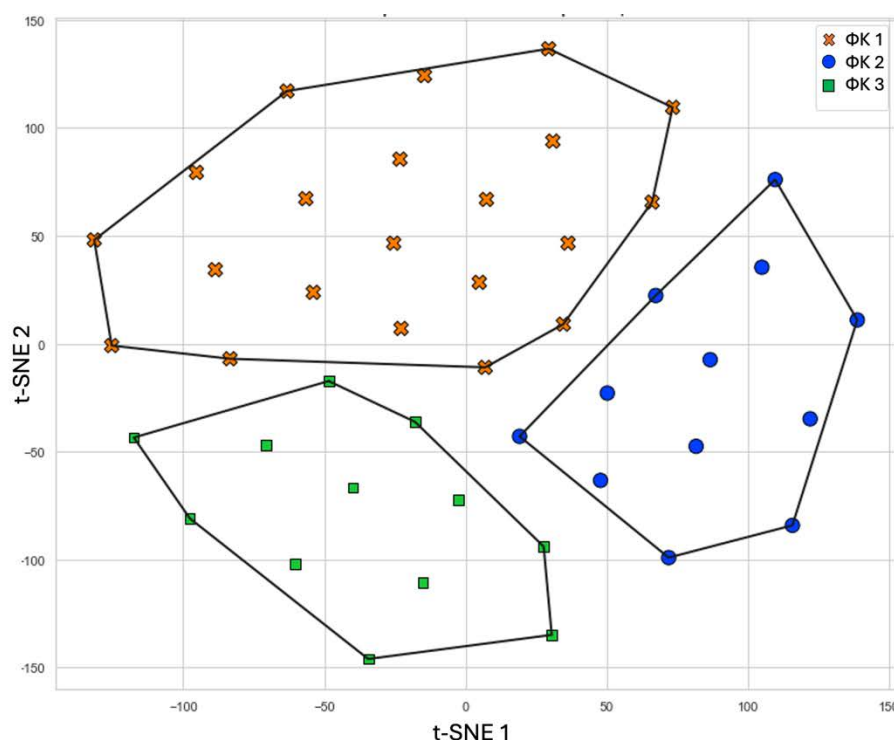


Рисунок 3.41 — Распределение пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с назначенным бенрализумабом по фенотипическим кластерам в результате агломеративной кластеризации

Таблица 3.9 — Характеристики пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, кому была назначена терапия бенрализумабом

| Показатели                                                | Категории | ФК        |          |          | P     |
|-----------------------------------------------------------|-----------|-----------|----------|----------|-------|
|                                                           |           | ФК 1      | ФК 2     | ФК 3     |       |
| А. Категориальные признаки                                |           |           |          |          |       |
| Возраст (<45 лет)                                         |           | 7 (33,3)  | 3 (25)   | 4 (33,3) | 0.603 |
| Возраст (45-59 лет)                                       |           | 8 (38,1)  | 5 (41,7) | 7 (58,3) |       |
| Возраст (>59 лет)                                         |           | 6 (28,6)  | 4 (33,3) | 1 (8,3)  |       |
| Возраст дебюта (<40 лет)                                  |           | 14 (66,7) | 7 (58,3) | 9 (75)   | 0.687 |
| Возраст дебюта (>39 лет)                                  |           | 7 (33,3)  | 5 (41,7) | 3 (25)   |       |
| Пол (Мужской)                                             |           | 10 (47,6) | 5 (41,7) | 6 (50,0) | 0,913 |
| Пол (Женский)                                             |           | 11 (52,4) | 7 (58,3) | 6 (50,0) |       |
| Сенсибилизация к бытовым аллергенам                       | наличие   | 3 (14,3)  | 6 (50,0) | 3 (25,0) | 0,082 |
| Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам                 | наличие   | 5 (23,8)  | 4 (33,3) | 4 (33,3) | 0,781 |
| Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам                     | наличие   | 5 (23,8)  | 4 (33,3) | 5 (41,7) | 0,556 |
| Сенсибилизация к аллергенам непатогенных плесневых грибов | наличие   | 2 (9,5)   | 1 (8,3)  | 4 (33,3) | 0,139 |
| Сенсибилизация к пищевым аллергенам                       | наличие   | 1 (4,8)   | 0 (0,0)  | 0 (0,0)  | 0,557 |
| Моносенсибилизация к грибковым аллергенам                 | наличие   | 2 (9,5)   | 0 (0,0)  | 2 (16,7) | 0,354 |

Продолжение Таблицы 3.9

| Наличие сенсibilизации к 3-х и более группам аллергенам | наличие                 | 3 (14,3)    | 3 (25,0)     | 2 (16,7) | 0,736                                      |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|-------------|--------------|----------|--------------------------------------------|
| Непереносимость НПВП                                    | наличие                 | 9 (42,9)    | 4 (33,3)     | 2 (16,7) | 0,308                                      |
| АРК                                                     | наличие                 | 5 (23,8)    | 6 (50,0)     | 7 (58,3) | 0,107                                      |
| ХПРС                                                    | наличие                 | 19 (90,5)   | 7 (58,3)     | 4 (33,3) | 0,003*<br>p <sub>ФК 1 – ФК 3</sub> = 0,002 |
| Фенотип БА (атопический)                                |                         | 3 (14,3)    | 2 (16,7)     | 6 (50,0) | 0,200                                      |
| Фенотип БА (неатопический)                              |                         | 11 (52,4)   | 6 (50,0)     | 3 (25,0) |                                            |
| Фенотип БА (смешанный)                                  |                         | 7 (33,3)    | 4 (33,3)     | 3 (25,0) |                                            |
| Количество полипэктомий (2 и более)                     | наличие                 | 7 (36,8)    | 3 (42,9)     | 2 (50,0) | 0,874                                      |
| ГЭРБ                                                    | наличие                 | 3 (14,3)    | 2 (16,7)     | 2 (16,7) | 0,976                                      |
| Ангиоотеки (сопутствующее)                              | наличие                 | 0 (0,0)     | 0 (0,0)      | 1 (8,3)  | 0,245                                      |
| Курение                                                 | наличие                 | 7 (33,3)    | 2 (16,7)     | 7 (58,3) | 0,099                                      |
| Эозинофилы (>0,49) x10 <sup>9</sup>                     |                         | 15 (71,4)   | 5 (41,7)     | 5 (41,7) | 0,557                                      |
| Эозинофилы (0,3 - 0,49) x10 <sup>9</sup>                |                         | 3 (14,3)    | 4 (33,3)     | 4 (33,3) |                                            |
| Эозинофилы (0,15 - 0,29) x10 <sup>9</sup> инициально    |                         | 1 (4,8)     | 2 (16,7)     | 2 (16,7) |                                            |
| Эозинофилы (<0,15) x10 <sup>9</sup>                     |                         | 2 (9,5)     | 1 (8,3)      | 1 (8,3)  |                                            |
| Уровень IgE менее 30                                    | наличие                 | 2 (9,5)     | 1 (8,3)      | 1 (8,3)  | 0,990                                      |
| ОФВ1 (%) (менее 60)                                     |                         | 10 (47,6)   | 4 (33,3)     | 6 (50,0) | 0,052                                      |
| ОФВ1 (%) (60-84)                                        |                         | 7 (33,3)    | 2 (16,7)     | 6 (50,0) |                                            |
| ОФВ1 (%) (85 и более)                                   |                         | 4 (19,0)    | 6 (50,0)     | 0 (0,0)  |                                            |
| ССЗ                                                     | наличие                 | 9 (42,9)    | 3 (25,0)     | 6 (50,0) | 0,428                                      |
| Онкологические заболевания                              | наличие                 | 1 (4,8)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)  | 0,557                                      |
| СД                                                      | наличие                 | 3 (14,3)    | 0 (0,0)      | 0 (0,0)  | 0,159                                      |
| Поражение почек                                         | наличие                 | 1 (4,8)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)  | 0,557                                      |
| Ожирение                                                | наличие                 | 6 (28,6)    | 3 (25,0)     | 6 (50,0) | 0,352                                      |
| <b>Б. Количественные признаки</b>                       |                         |             |              |          |                                            |
| Показатели                                              | Фенотипические кластеры | Статистика  |              |          | P                                          |
|                                                         |                         | M ± SD / Me | 95% ДИ / IQR | n        |                                            |
| Возраст включения в регистр                             | 1                       | 50 ± 12     | 44 – 56      | 21       | 0,353                                      |
|                                                         | 2                       | 54 ± 11     | 47 – 61      | 12       |                                            |
|                                                         | 3                       | 47 ± 10     | 41 – 53      | 12       |                                            |
| Возраст дебюта астмы (симптомы)                         | 1                       | 31 ± 16     | 23 – 38      | 21       | 0,939                                      |
|                                                         | 2                       | 33 ± 21     | 19 – 46      | 12       |                                            |
|                                                         | 3                       | 31 ± 14     | 22 – 40      | 12       |                                            |
| Длительность БА до терапии                              | 1                       | 19 ± 13     | 13 – 25      | 21       | 0,732                                      |
|                                                         | 2                       | 21 ± 20     | 9 – 34       | 12       |                                            |
|                                                         | 3                       | 16 ± 14     | 7 – 25       | 12       |                                            |

Продолжение Таблицы 3.9

|                                |   |               |             |    |        |
|--------------------------------|---|---------------|-------------|----|--------|
| Индекс курения                 | 1 | 15            | 12 – 27     | 7  | 0,270  |
|                                | 2 | 10            | 7 – 12      | 2  |        |
|                                | 3 | 9             | 5 – 16      | 7  |        |
| Результат ACQ5                 | 1 | 3 ± 2         | 2 – 4       | 19 | 0,304  |
|                                | 2 | 2 ± 2         | 1 – 3       | 11 |        |
|                                | 3 | 3 ± 1         | 2 – 3       | 11 |        |
| Результат АСТ                  | 1 | 8             | 6 – 14      | 21 | 0,111  |
|                                | 2 | 12            | 10 – 18     | 12 |        |
|                                | 3 | 11            | 9 – 15      | 12 |        |
| SNOT 22                        | 1 | 50 ± 21       | 40 – 60     | 18 | 0,152  |
|                                | 2 | 53 ± 28       | 27 – 80     | 7  |        |
|                                | 3 | 74 ± 10       | 59 – 89     | 4  |        |
| Результат AQLQ                 | 1 | 4             | 2,9 – 4,9   | 19 | 0,750  |
|                                | 2 | 3,8           | 3,3 – 5,7   | 11 |        |
|                                | 3 | 3,9           | 3,6 – 4,9   | 11 |        |
| Эозинофилы<br>x10 <sup>9</sup> | 1 | 0.768 ± 0.479 | 0.55 – 0.99 | 21 | 0,042* |
|                                | 2 | 0.495 ± 0.331 | 0.28 – 0.71 | 12 |        |
|                                | 3 | 0.444 ± 0.197 | 0.32 – 0.57 | 12 |        |
| tIgE ME/мл                     | 1 | 237           | 62 – 515    | 21 | 0,172  |
|                                | 2 | 230           | 93 – 604    | 12 |        |
|                                | 3 | 605           | 233 – 1228  | 12 |        |
| Тиффно (%)                     | 1 | 68 ± 16       | 60 – 75     | 21 | 0,865  |
|                                | 2 | 70 ± 16       | 60 – 81     | 12 |        |
|                                | 3 | 67 ± 14       | 58 – 76     | 12 |        |
| ОФВ1 (%)                       | 1 | 62 ± 22       | 52 – 72     | 21 | 0,085  |
|                                | 2 | 78 ± 33       | 58 – 99     | 12 |        |
|                                | 3 | 55 ± 24       | 40 – 70     | 12 |        |
| FeNOex (ppb)                   | 1 | 20            | 12 – 57     | 16 | 0,613  |
|                                | 2 | 27            | 11 – 50     | 11 |        |
|                                | 3 | 16            | 12 – 19     | 10 |        |

Учитывая малый размер когорты «бенрализумаба» (45 пациентов), выделенные фенотипические группы были малочисленны. Первый ФК составил 21 пациент, во 2-й и 3-й вошли по 12 больных. Сравнение большинства характеристик не показали 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 определялся в ФК1 и составлял  $0.768 \pm 0.479$  (95% ДИ: 0.55 – 0.99); ФК3 отличался наименьшим уровнем ЭозК ( $0.444 \pm 0.197$ ; 95% ДИ: 0.32 – 0.57); значения ЭозК в ФК2 занимали срединное положение  $0.495 \pm 0.331$  (95% ДИ: 0.28 – 0.71) ( $P < 0,042$ ).

Для выявления предикторов достижения ответа на биологическую терапию у пациентов с тяжелой БА было проведено исследование влияния признаков пациента на прогнозирование ответа на 6-м и 12-м месяце терапии препаратом бенрализумабом по аналогии с другими БП. Для определения уровня ответа на биологическую терапию использовались те же метрики, что и в предыдущих анализах.

Из-за недостаточного количества пациентов, получавших бенрализумаб, достоверность представленных ниже моделей является низкой, при этом, в точке 3 после 6 месяцев при оценке ответа на бенрализумаб по AQLQ был получен высокий уровень значимости модели отношения шансов и признаков. У пациентов с тБА с назначенным бенрализумабом лишь высокий уровень ACQ5 и курение являлись неблагоприятными предикторами ответа на терапию по ОФВ1% через 6 месяцев терапии. Через год после старта терапии бенрализумабом высокий уровень ОФВ1, выше 91%, мужской пол, высокий уровень ЭозК, смешанный фенотип БА, поздний возраст дебюта БА благоприятно влияли на уровень ответа на терапию по показателю ОФВ1. ГЭРБ, поражение почек, инициально высокий ACQ5, наличие сенсibilизации к 3-ем и более группам аллергенов, отягощённая наследственность по БА, непереносимость НПВП, сенсibilизация к грибковым аллергенам, курение и инициально низкий уровень tIgE являлись негативными факторами по влиянию на ответ на терапию бенрализумабом. Вышесказанное схематично представлено на рисунках 3.42А–Б.

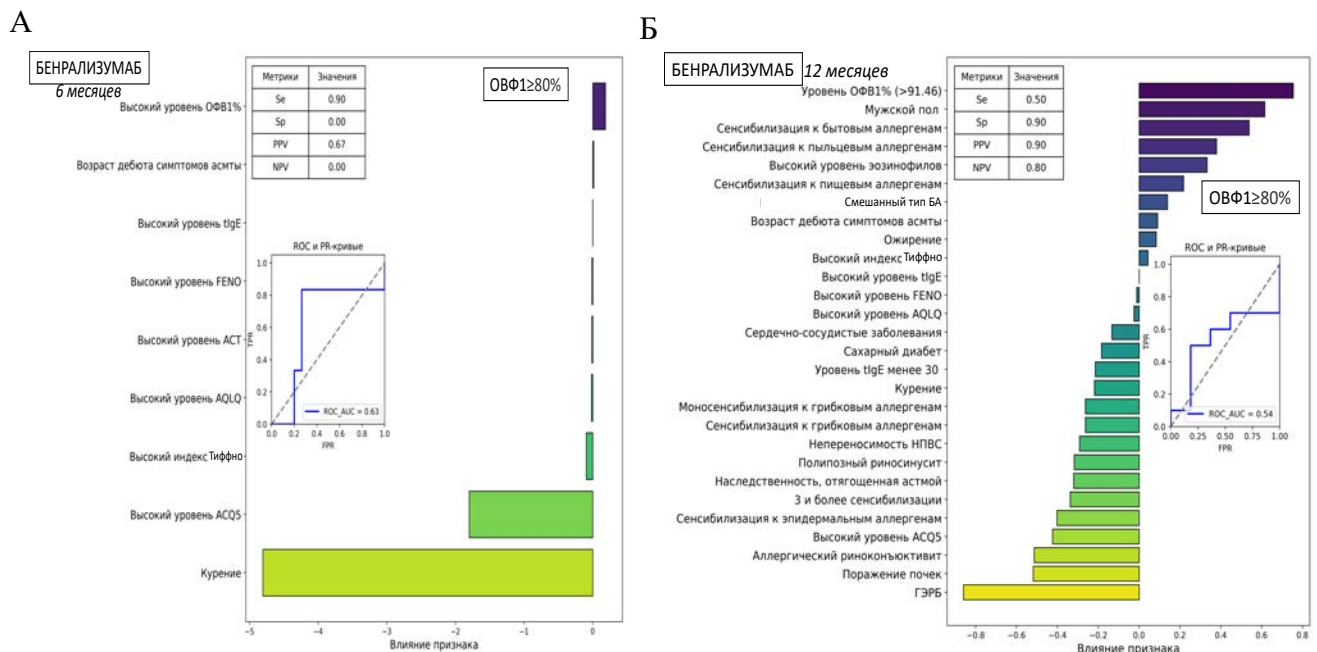


Рисунок 3.42 – А) Модель отношения шансов характеристик пациентов с тяжелой бронхиальной астмой достижение ответа на терапию бенрализумабом к 6 месяцам после старта по ОФВ1; Б) — Модель отношения шансов характеристик пациентов с тяжелой бронхиальной астмой достижение ответа на терапию бенрализумабом к 12 месяцам после старта по ОФВ1.



Через 6 месяцев терапии бенрализумабом смешанный фенотип БА, инициально высокий уровень ЭозК, АСТ и ОФВ1, а также мужской пол прогностически благоприятно влияли на ответ на терапию по АСТ. Напротив, 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 бенрализумабом через 6 месяцев после старта. Через 12 месяцев терапии бенрализумабом лишь поздний возраст дебюта БА остался значимым предиктором ответа на терапию относительно АСТ, а высокий уровень FeNO наоборот негативно влияли на уровень АСТ. Рисунки 3.43–3.44 содержат иллюстрации к вышесказанному.

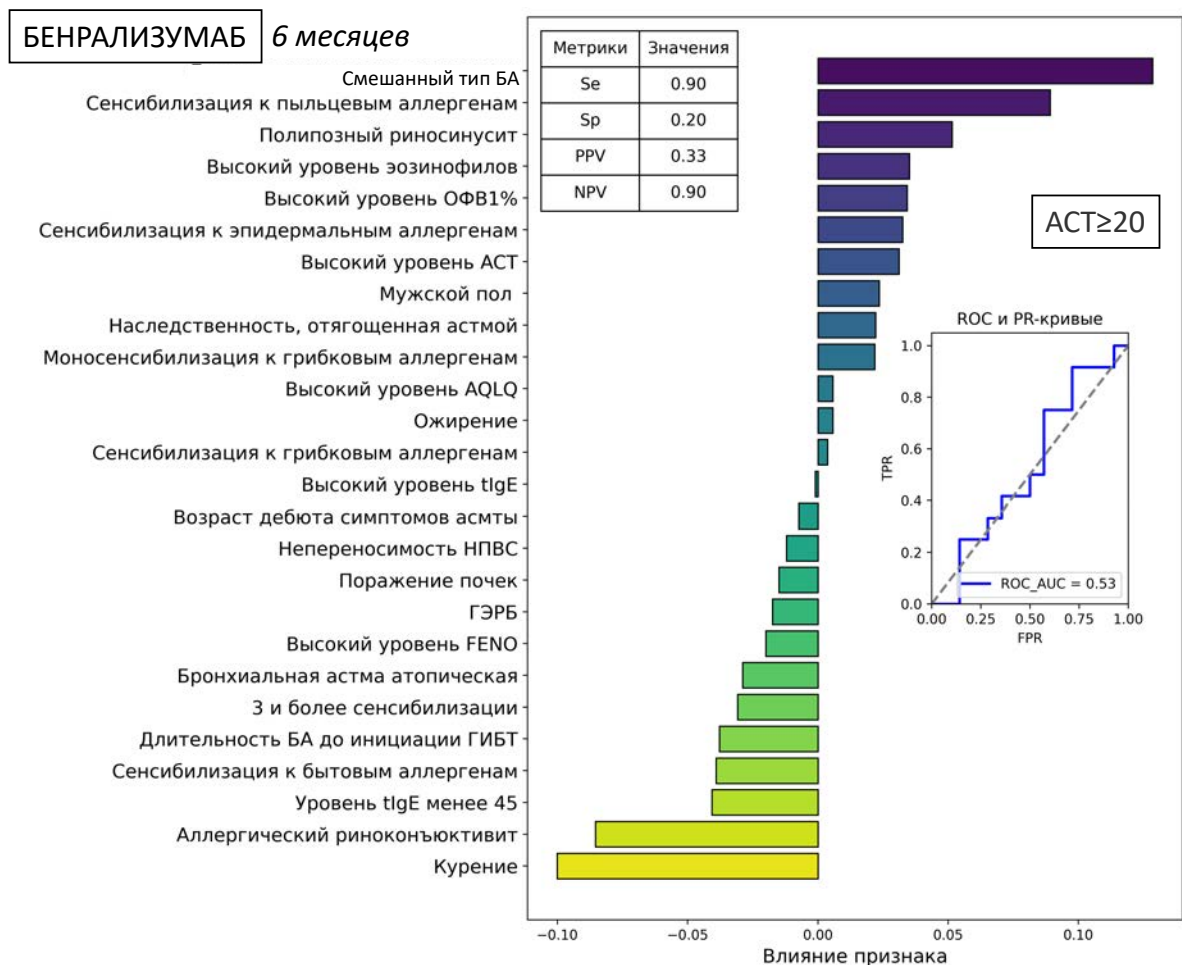


Рисунок 3.43 — Модель отношения шансов признаков пациентов с тяжелой бронхиальной астмой достижение ответа на терапию бенрализумабом к 6 месяцам после старта по АСТ

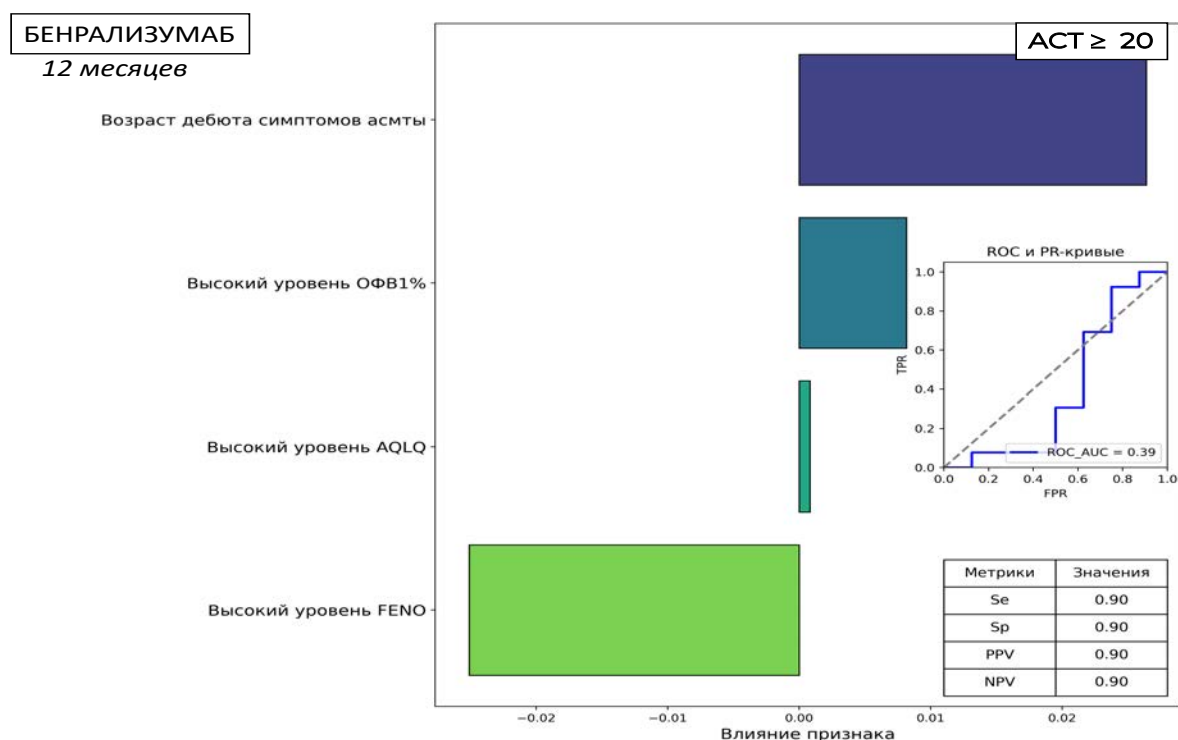


Рисунок 3.44 — Модель отношения шансов признаков пациента с тяжелой бронхиальной астмой достижение ответа на терапию бенрализумабом к 12 месяцам после старта по АСТ

Поздний возраст дебюта БА являлся значимым неблагоприятным предиктором ответа через 6 месяцев терапии бенрализумабом относительно результата AQLQ, лишь высокий уровень FeNOex, в то время как большая длительность БА до инициации терапии бенрализумабом положительно сказывалась на показатели AQLQ через год терапии. Рисунки 3.45–3.46 содержат иллюстративный материал к вышеизложенной информации.

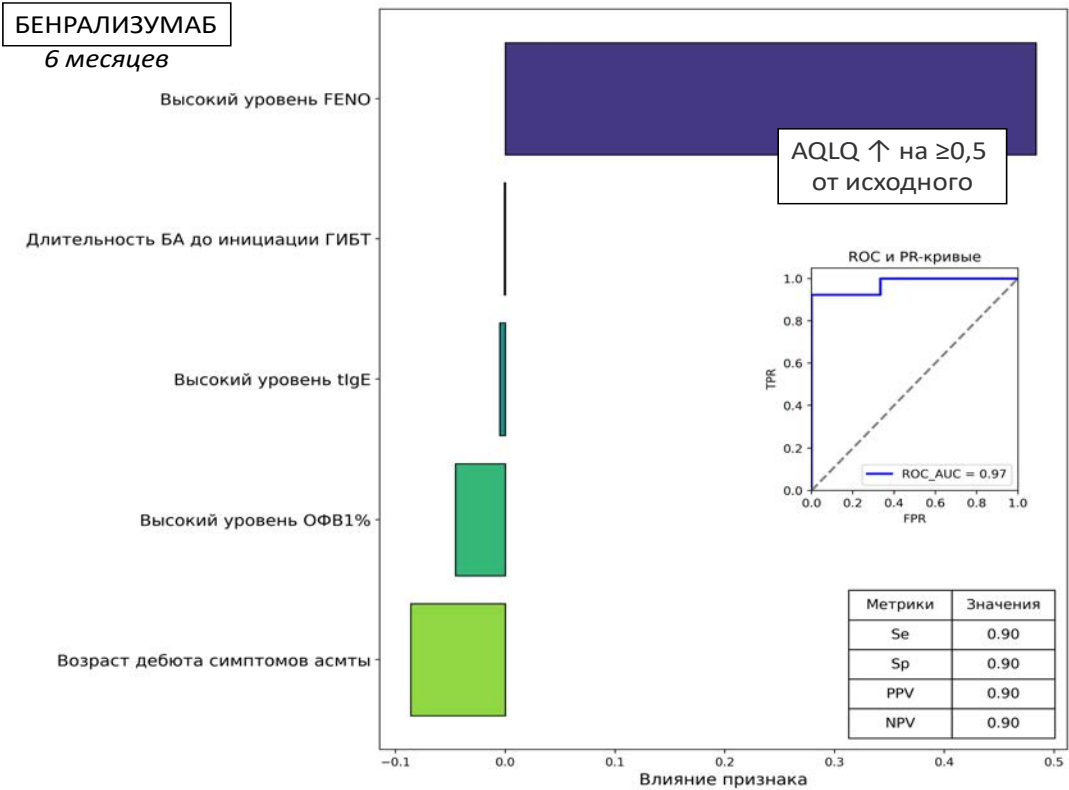


Рисунок 3.45 — Модель отношения шансов признаков пациента с тяжелой бронхиальной астмой достижение ответа на терапию бенрализумабом к 6 месяцу после старта по AQLQ

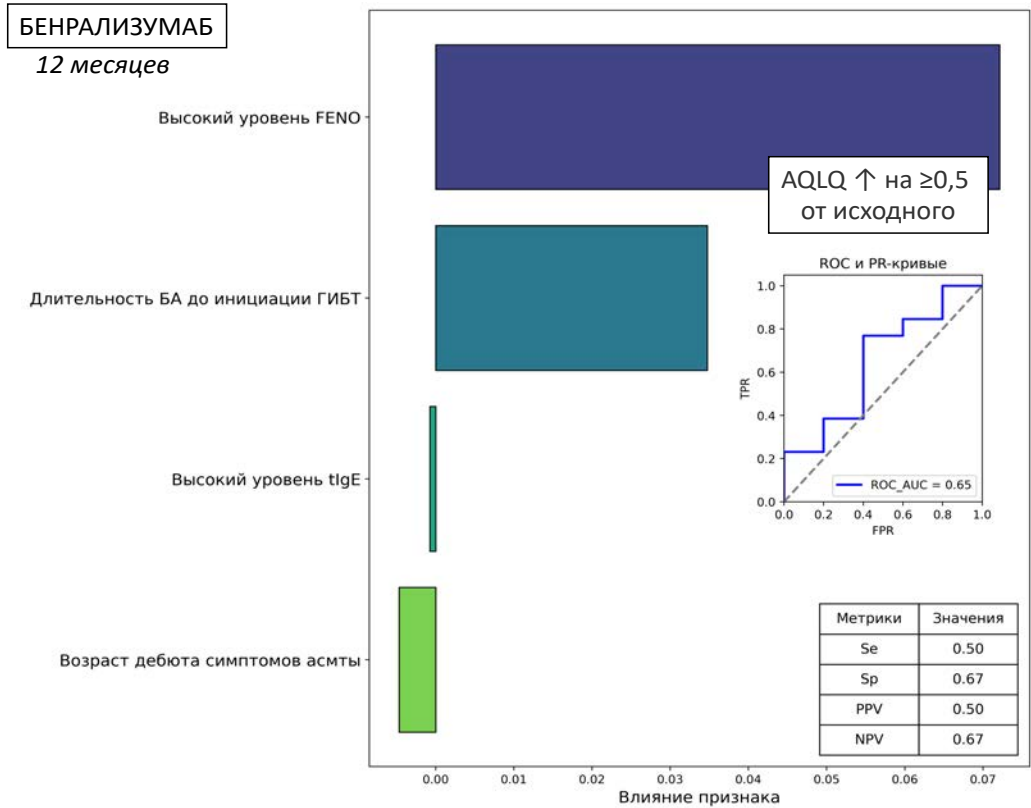


Рисунок 3.46 — Модель отношения шансов признаков пациентов с тяжелой бронхиальной астмой достижение ответа на терапию бенрализумабом к 12 месяцу после старта терапии по AQLQ

### 3.2 Многофакторный когортный анализ пациентов с тяжелой формой атопического дерматита, являющихся кандидатами для назначения системной терапии

Когорта из 139 больных тяжелым АтД, нуждающихся в системной терапии, наблюдалась с 2018 года в Московском городском научно-практическом центре аллергологии и иммунологии ДЗМ при ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». После определения количественных и категориальных характеристик первичной когорты с последующим фенотипированием дальнейшему анализу в данной работе подлежали 82 пациента с тяжелым АтД, получавших монотерапию дупилумабом не менее 12 месяцев. Терапия дупилумабом проводилась по решению городской комиссии ГИБТ согласно актуальной версии Российских и международных клинических рекомендаций [3, 200, 295].

#### 3.2.1 Характеристики первичной когорты пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, являющихся кандидатами для назначения системной терапии

На момент проведения анализа регистр включал 139 пациентов кандидатов с АтД, которые соответствовали критериям назначения системной терапии по степени тяжести и активности заболевания. Пациенты с ранним дебютом АтД, относились к зрелому возрасту, имели идентичное распределение по полу, сочетание нескольких видов сенсibilизаций и в половине случаев сопутствующую БА различной степени тяжести. Все пациенты имели низкий уровень дерматологического КЖ по индексу DLQI и высокую степень тяжести АтД по шкалам SCORAD и РОЕМ. Ниже в таблице 3.10 представлены основные характеристики этой когорты.

Таблица 3.10 — Характеристики пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, являющихся кандидатами для назначения системной терапии

| <b>А. Количественные признаки</b>         |                    |                     |          |            |            |
|-------------------------------------------|--------------------|---------------------|----------|------------|------------|
| <b>Показатели</b>                         | <b>M ± SD / Me</b> | <b>95% ДИ / IQR</b> | <b>n</b> | <b>min</b> | <b>max</b> |
| Возраст, (лет)                            | 34,00              | 24,00 – 44,00       | 139      | 1,00       | 72,00      |
| Возраст дебюта АтД (лет)                  | 0,20               | 0,01 – 1,54         | 139      | 0,00       | 45,27      |
| ИМТ                                       | 23,15              | 21,17 – 26,62       | 123      | 15,43      | 44,08      |
| Индекс курения                            | 3,00               | 1,00 – 15,00        | 27       | 0,00       | 45,00      |
| Эозинофилы инициально; 10 <sup>9</sup> /л | 0,44               | 0,24 – 0,85         | 134      | 0,00       | 842,00     |
| Базофилы инициально; 10 <sup>9</sup> /л   | 0,05               | 0,03 – 0,08         | 39       | 0,00       | 20,00      |
| tIgE инициально; МЕ/мл                    | 2000,00            | 425,00 – 2213,00    | 133      | 3,31       | 22760      |
| BSA инициальный; (%)                      | 72,00              | 40,62 – 91,75       | 138      | 0,00       | 100,00     |
| DLQI инициальный; баллы                   | 17,41 ± 7,51       | 16,14 – 18,67       | 138      | 0,00       | 30,00      |
| РОЕМ инициальный; баллы                   | 22,00              | 17,00 – 25,00       | 137      | 0,00       | 28,00      |
| SCORAD инициально; баллы                  | 76,80              | 57,25 – 86,10       | 139      | 0,00       | 101,00     |

Продолжение Таблицы 3.10

| <b>Б. Категориальные признаки</b>                                                                                                            |                  |          |          |               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|----------|---------------|
| <b>Показатели</b>                                                                                                                            | <b>Категории</b> | <b>N</b> | <b>%</b> | <b>95% ДИ</b> |
| Пол                                                                                                                                          | Мужской          | 76       | 54,7     | 46,0 – 63,1   |
|                                                                                                                                              | Женский          | 63       | 45,3     | 36,9 – 54,0   |
| Бронхиальная астма                                                                                                                           |                  | 85       | 61,2     | 52,5 – 69,3   |
| Хроническая крапивница                                                                                                                       |                  | 4        | 2,9      | 0,8 – 7,2     |
| Аллергический ринит                                                                                                                          |                  | 105      | 75,5     | 67,5 – 82,4   |
| Полипозный риносинусит                                                                                                                       |                  | 8        | 5,8      | 2,5 – 11,0    |
| ГЭРБ                                                                                                                                         |                  | 18       | 12,9     | 7,9 – 19,7    |
| Непереносимость НПВП                                                                                                                         |                  | 7        | 5,0      | 2,0 – 10,1    |
| Сенсибилизация к бытовым аллергенам                                                                                                          |                  | 101      | 72,7     | 64,5 – 79,9   |
| Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам                                                                                                    |                  | 106      | 76,3     | 68,3 – 83,1   |
| Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам                                                                                                        |                  | 102      | 73,4     | 65,2 – 80,5   |
| Сенсибилизация к аллергенам непатогенных плесневых грибов                                                                                    |                  | 62       | 44,6     | 36,2 – 53,3   |
| Сенсибилизация к пищевым аллергенам                                                                                                          |                  | 74       | 53,2     | 44,6 – 61,7   |
| Курение                                                                                                                                      |                  | 27       | 19,4     | 13,2 – 27,0   |
| Примечание: Me – медиана; M-средняя; SD – доверительный интервал; IQR - межквартильный размах; n – количество; min – минимум; max – максимум |                  |          |          |               |

Для определения основных фенотипических признаков пациентов первичной когорты тяжелого АтД был проведен многофакторный анализ с применением алгоритма машинного обучения методом агломеративной кластеризации характеристик тяжести АтД в совокупности с показателями низкого уровня КЖ. В результате оптимально было определено 3 кластера. На рисунке 3.47 графически отражены 3 фенотипических кластера, (далее «ФК»).

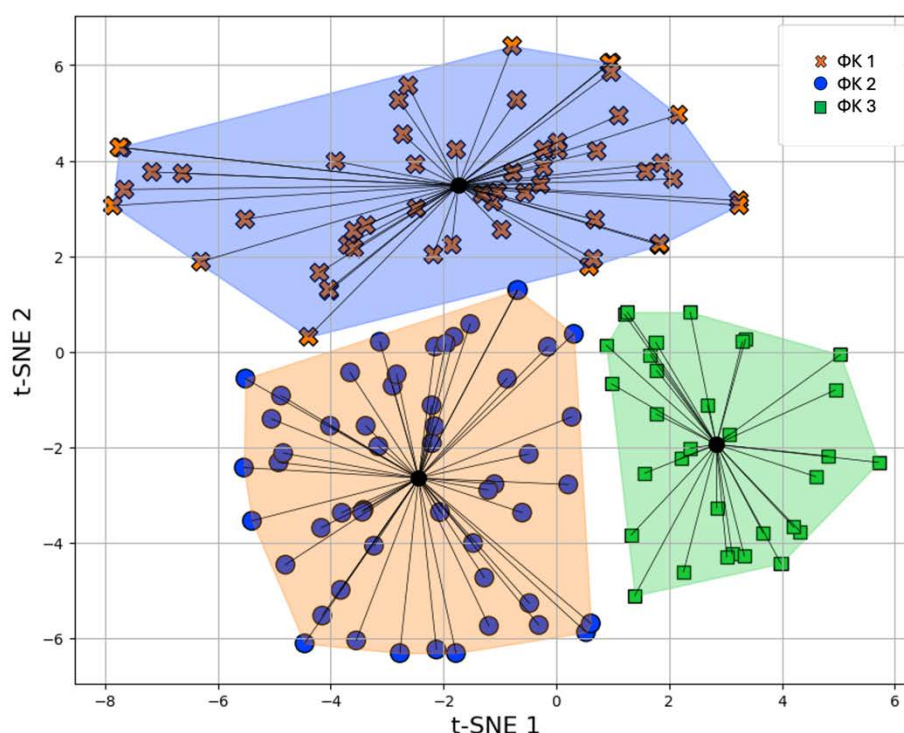


Рисунок 3.47 — Распределение пациентов-“кандидатов” для назначения системной терапии тяжелого атопического дерматита по фенотипам в результате агломеративной кластеризации.

Примечание. Количество пациентов в кластерах: ФК 1 — 54 пациента, ФК 2 — 53 пациента, ФК 3 — 32 пациента

Описание количественных и категориальных признаков пациентов с тяжелым АД, являющихся кандидатами для назначения системной терапии, каждого из трех фенотипов представлено в таблице 3.11.

Таблица 3.11 — Кластерный анализ: описание фенотипических кластеров пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, являющихся кандидатами для назначения биологической терапии

| А. Количественные признаки        |                         |                      |                      |                                                                                  |
|-----------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Показатели                        | Фенотипические кластеры |                      |                      | <i>P</i>                                                                         |
|                                   | ФК 1                    | ФК 2                 | ФК 3                 |                                                                                  |
| Возраст, Ме [IQR]; лет            | 27,50 [21,00; 39,50]    | 37,00 [26,00; 45,00] | 36,00 [26,75; 48,00] | <b>0,069</b>                                                                     |
| Дебют АД, Ме [IQR]; лет           | 0,18 [0,01; 2,59]       | 0,20 [0,00; 1,07]    | 0,22 [0,01; 0,78]    | 0,739                                                                            |
| ИМТ, Ме [IQR]                     | 24,06 [21,42; 27,15]    | 22,82 [20,77; 26,52] | 23,15 [21,97; 25,08] | 0,477                                                                            |
| BSA инициальный, Ме [IQR]; %      | 86,00 [67,00; 98,00]    | 42,00 [28,00; 78,00] | 75,75 [60,5; 89,88]  | < 0,001*<br>p <sub>ФК 2 – ФК 1</sub> < 0,001<br>p <sub>ФК 3 – ФК 2</sub> = 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*<br>p <sub>ФК 3 – ФК 1</sub> = 0,041<br>p <sub>ФК 3 – ФК 2</sub> < 0,001 |

Продолжение Таблицы 3.11

|                                                                     |                            |                           |                           |                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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*<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 1}} = 0,009$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 2}} = 0,005$                                              |
| SCORAD инициально, М (SD); баллы                                    | 81,86 (14,21)              | 52,15 (17,07)             | 83,66 (7,92)              | < 0,001*<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 2}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 3}} < 0,001$                                            |
| Эозинофилы инициально, Ме [IQR]; $10^9/\text{л}$                    | 0,66 [0,41; 1,19]          | 0,37 [0,19; 0,68]         | 0,40 [0,19; 0,83]         | 0,005*<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 1}} = 0,006$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 1}} = 0,048$                                              |
| Базофилы инициально, Ме [IQR]; $10^9/\text{л}$                      | 0,06 [0,03; 0,07]          | 0,05 [0,04; 0,09]         | 0,04 [0,02; 0,04]         | 0,282                                                                                                                                     |
| 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*<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 1}} = 0,017$                                                                                         |
| Индекс курения, Ме [IQR]                                            | 1,50 [0,00; 6,25]          | 10,00 [3,00; 15,00]       | 8,00 [1,00; 18,00]        | 0,133                                                                                                                                     |
| <b>Б. Категориальные признаки</b>                                   |                            |                           |                           |                                                                                                                                           |
| <b>Показатели</b>                                                   | <b>ФК 1</b>                | <b>ФК 2</b>               | <b>ФК 3</b>               | <b>P</b>                                                                                                                                  |
| Пол, абс. (%)<br>Мужской<br>Женский                                 | 45 (83,3%)<br>9 (16,7%)    | 22 (41,5%)<br>31 (58,5%)  | 9 (28,1%)<br>23 (71,9%)   | < 0,001*<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 2}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 3}} < 0,001$                                            |
| БА, абс. (%)                                                        | 48 (88,9%)                 | 34 (64,2%)                | 3 (9,4%)                  | < 0,001*<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 2}} = 0,002$<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 3}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 3}} < 0,001$ |
| Хроническая крапивница, абс. (%)                                    | 2 (3,7%)                   | 2 (3,8%)                  | 0 (0,0%)                  | 0,540                                                                                                                                     |
| Аллергический ринит, абс. (%)                                       | 45 (83,3%)                 | 40 (75,5%)                | 20 (62,5%)                | 0,094                                                                                                                                     |
| Полипозный риносинусит, абс. (%)                                    | 2 (3,7%)                   | 5 (9,4%)                  | 1 (3,1%)                  | 0,341                                                                                                                                     |
| ГЭРБ, абс. (%)                                                      | 8 (14,8%)                  | 7 (13,2%)                 | 3 (9,4%)                  | 0,766                                                                                                                                     |
| Сенсибилизация к бытовым аллергенам, абс. (%)                       | 44 (81,5%)                 | 40 (75,5%)                | 17 (53,1%)                | 0,014*<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 3}} = 0,015$                                                                                         |
| Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам, абс. (%)                 | 47 (87,0%)                 | 42 (79,2%)                | 17 (53,1%)                | 0,001*<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 3}} = 0,001$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 3}} = 0,023$                                              |
| Сенсибилизация к пыцевым аллергенам, абс. (%)                       | 50 (92,6%)                 | 41 (77,4%)                | 11 (34,4%)                | < 0,001*<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 2}} = 0,027$<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 3}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 3}} < 0,001$ |
| Сенсибилизация к аллергенам непатогенных плесневых грибов, абс. (%) | 31 (57,4%)                 | 23 (43,4%)                | 8 (25,0%)                 | 0,014*<br>$p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 3}} = 0,011$                                                                                         |

Продолжение Таблицы 3.11

|                                                                       |            |            |            |                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Сенсибилизация к пищевым аллергенам, абс. (%)                         | 37 (68,5%) | 24 (45,3%) | 13 (40,6%) | 0,015*<br>p <sub>ФК 1 – ФК 2</sub> = 0,034<br>p <sub>ФК 1 – ФК 3</sub> = 0,034 |
| Сенсибилизация, абс. (%):                                             |            |            |            |                                                                                |
| нет                                                                   | 1 (1,9%)   | 6 (11,3%)  | 9 (28,1%)  |                                                                                |
| к 1 группам аллергенов                                                | 0 (0,0%)   | 2 (3,8%)   | 3 (9,4%)   |                                                                                |
| к 2 группам аллергенов                                                | 4 (7,4%)   | 7 (13,2%)  | 6 (18,8%)  |                                                                                |
| к 3 группам аллергенов                                                | 10 (18,5%) | 13 (24,5%) | 7 (21,9%)  |                                                                                |
| к 4 группам аллергенов                                                | 24 (44,4%) | 10 (18,9%) | 5 (15,6%)  |                                                                                |
| к 5 группам аллергенов                                                | 15 (27,8%) | 15 (28,3%) | 2 (6,2%)   |                                                                                |
| Непереносимость НПВП, абс. (%)                                        | 1 (1,9%)   | 5 (9,4%)   | 1 (3,1%)   | 0,171                                                                          |
| Курение, абс. (%)                                                     | 12 (22,2%) | 9 (17,0%)  | 6 (18,8%)  | 0,786                                                                          |
| Примечание: Me – медиана; IQR - межквартильный размах; n – количество |            |            |            |                                                                                |

Ниже сравнительная характеристика фенотипов представлена в логической последовательности в зависимости от степени влияния тяжелого течения АтД на КЖ пациента. Так, достоверно самый низкий уровень индекса дерматологического КЖ перед началом системной терапии (инициальный DLQI0) определялся у больных в ФК 3 (Me =24 [16,75-26,25],  $P < 0,001^*$ ).

В ФК3 пациенты имели наиболее тяжелые проявления и показатели АтД по индексам инструментов SCORAD и РОЕМ. В кластере преобладали преимущественно женщины, имевшие эозинопению и самую низкую частоту встречаемости сопутствующей БА (9,4%). Пациенты 3-го кластера не имели сенсибилизации в 28 % случаев, а у половины наблюдаемых спектр сенсибилизации не превышал сочетание 2 групп неинфекционных аллергенов. В то время как в ФК2, сходному по характеристикам 3-ему фенотипу, полисенсибилизация встречалась в 28% случаев.

В ФК1 пациенты имели достоверно выше уровень КЖ в сравнении с ФК3, но были сопоставимы по степени тяжести АтД согласно результатам опросников SCORAD и РОЕМ. Соответственно, ФК1 можно определить как промежуточный в отношении тяжести АтД, так как большинство пациентов данного кластера были мужского пола имевшие сопутствующую БА в сочетании с самым высоким уровнем Эоз и IgE в сравнении с остальными. Пациенты обладали широким спектром сенсибилизации, в частности у них была достоверно выше частота пыльцевой и грибковой сенсибилизации. По всей видимости в ФК1 тяжесть АтД определялась влиянием широкого спектра сенсибилизации к экзоаллергенам, как пример, к плесневым грибкам и пыльцевым агентам, а также наличием сопутствующей БА.



В сравнении с первым и третьим, ФК2 был достоверно более благоприятным как по исходному уровню дерматологического КЖ, так и по тяжести АтД согласно индексам SCORAD и РОЕМ. ФК2 был сбалансирован по набору ряда признаков: в равных долях в нем встречались мужчины и женщины, пациенты с наличием или отсутствием БА. Пациенты с низким уровнем ЭозК и уровнем общего tIgE обладали неоднородным спектром сенсibilизаций и их количеством в каждом отдельном случае.

Таким образом, всю первичную когорту пациентов с тяжёлым АтД, являющихся кандидатами для назначения системной терапии, согласно результатам агломеративной кластеризации можно разделить на три типовых клинических портрета:

- пациенты с преобладанием неаллергического АтД, тяжесть которого формируется за счёт аутоиммунных механизмов и не связана с полисенсibilизацией к неинфекционным аллергенами и сопутствующими атопическими заболеваниями;
- пациенты, у которых тяжесть АтД в первую очередь формируется за счёт длительно существующей сенсibilизации широкого спектра, включая грибковые аллергены;
- пациенты, имеющие по сравнению с другими фенотипами относительно менее выраженные симптомы тяжести АтД и лучше показатели КЖ. Все эти пациенты имели признаки сочетанных патогенетических механизмов, обуславливающих тяжесть АтД,

Уровень КЖ может быть использован при определении приоритетов назначения системной терапии. Полученные результаты определяют условно 2 кофактора, которые связаны с наиболее неблагоприятным течением заболевания, а именно лидирующую позицию по негативному влиянию на КЖ занимает неаллергическая форма заболевания, а вторым по значимости можно рассмотреть наличие сопутствующей тяжелой БА.

### **3.2.2 Субанализ характеристик когорты тяжелого атопического дерматита, получавших генно-инженерную терапию дупилумабом не менее двенадцати месяцев, с последующей кластеризацией и оценкой результатов лечения на различных этапах**

Данный этап исследования предполагал изучение эффективности дупилумаба у пациентов с тяжелым течением АтД, 82 случая, получавших ГИБТ дупилумабом не менее двенадцати месяцев. В таблице 3.12 представлено описание количественных и категориальных характеристик выше указанной когорты.

Таблица 3.12 — Характеристики пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, получавших дупилумаб не менее 12 месяцев

| А. Количественные признаки                                                                                    |                        |                  |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------|------|
| Показатели                                                                                                    | M ± SD / Me            | 95% ДИ / IQR     | n    |
| Возраст, Ме; лет                                                                                              | 35,00                  | 25,00 – 44,75    | 82   |
| Эозинофилы, Ме; $\times 10^9$                                                                                 | 0,54                   | 0,25 – 0,86      | 82   |
| IgE, Ме; МЕ/мл                                                                                                | 2000,00                | 342,75 – 2625,00 | 82   |
| ИМТ, M ± SD                                                                                                   | 23,91 ± 4,13           | 22,98 – 24,85    | 82   |
| DLQI (иниц), Ме; баллы                                                                                        | 17,00                  | 12,00 – 23,00    | 82   |
| РОЕМО(иниц), Ме; баллы                                                                                        | 20,00                  | 15,00 – 25,00    | 82   |
| BSA (иниц), Ме; %                                                                                             | 81,00                  | 46,00 – 97,00    | 82   |
| SCORAD0(иниц), Ме; баллы                                                                                      | 76,70                  | 62,27 – 86,83    | 82   |
| Б. Категориальные признаки                                                                                    |                        |                  |      |
| Показатели                                                                                                    | Категории              | Абс.             | %    |
| Пол                                                                                                           | женский                | 32               | 39,0 |
|                                                                                                               | мужской                | 50               | 61,0 |
| Наличие бронхиальной астмы                                                                                    | тяжелая                | 28               | 34,1 |
|                                                                                                               | легкая                 | 34               | 41,5 |
|                                                                                                               | Общий показатель с БА  | 62               | 75,6 |
| Хроническая крапивница                                                                                        |                        | 3                | 3,7  |
| Аллергический риноконъюнктивит                                                                                |                        | 76               | 92,7 |
| Полипозный риносинусит                                                                                        |                        | 7                | 8,5% |
| ГЭРБ                                                                                                          |                        | 13               | 15,9 |
| Сенсибилизация                                                                                                | Наличие сенсибилизации | 78               | 95,1 |
|                                                                                                               | бытовая                | 71               | 86,6 |
|                                                                                                               | эпидермальная          | 72               | 87,8 |
|                                                                                                               | пыльцевая              | 66               | 80,5 |
|                                                                                                               | грибковая              | 41               | 50,0 |
|                                                                                                               | пищевая                | 49               | 59,8 |
|                                                                                                               | моносенсибилизация     | 1                | 1,2  |
|                                                                                                               | к 2 группам аллергенов | 7                | 8,5  |
|                                                                                                               | к 3 группам аллергенов | 19               | 23,2 |
|                                                                                                               | к 4 группам аллергенов | 28               | 34,1 |
|                                                                                                               | к 5 группам аллергенов | 23               | 28,0 |
| Непереносимость НПВП                                                                                          |                        | 3                | 3,7  |
| Курение                                                                                                       |                        | 15               | 18,3 |
| Примечание: Ме – медиана; M-средняя; SD – доверительный интервал; IQR - межквартильный размах; n – количество |                        |                  |      |

На момент старта ГИБТ в первичной когорте АтД пациенты относились к зрелому возрасту [7], преобладали мужчины (61%), по показателю ИМТ превалировали пациенты с

нормальной массой тела в 56% случаев и с избыточным весом у 35%, ожирение 1 степени отмечено у 4-х пациентов, 2-ая степень ожирения была у одного больного, а дефицит массы тела наблюдался у 2-х пациентов.

В исследуемой когорте у 95% была определена сенсibilизация к бытовым, эпидермальным, пыльцевым, пищевым и грибковым аллергенам, причем чаще всего встречались бытовая, эпидермальная и пыльцевая, более 80% каждая. Один вид сенсibilизации регистрировался только у одного пациента, а в 93,8% случаев определялся расширенный спектр. Наиболее часто были установлены сочетания 4-х и 5 выше указанных сенсibilизаций.

Сопутствующая БА была представлена у  $\frac{3}{4}$  от числа пациентов (75,6%), причем ТБА составляла 34,1% от общей когорты. АРК встречался намного чаще, чем БА, и составлял 95,1% от когорты тяжелого АтД с показаниями для ГИБТ. Из других сопутствующих заболеваний заслуживали внимание ГЭРБ - 15,9%, пациенты с индексом курения составили – 18,3%.

Таким образом, в когорте доминировали больные, имеющие характеристики ФК1 из первичной когорты. Возможным объяснением является более частое обращение пациентов с мультиморбидным фенотипом и аллерго-сенсibilизацией на прием к аллергологу-иммунологу, чем к врачам альтернативных специальностей (дерматовенерологам и пульмонологам). На следующем этапе работы были проанализированы характеристики пациентов с сопутствующей БА и тБА.

### **3.2.2.1 Сравнительные характеристики когорт тяжелого атопического дерматита на терапии дупилумабом с сопутствующей бронхиальной астмой и без нее**

Более тяжелая форма АтД связана с повышенной вероятностью развития сопутствующих атопических заболеваний, включая БА. Важно отметить, что АтД ассоциируется как атопическим фенотипом, так и с неатопическими фенотипами БА и неаллергическим ринитом, определяемыми на основе специфических измерений IgE и кожных прик-тестов [203].

На данном этапе исследования сравнивались 4 группы пациентов. Когорта 20-ти больных с тяжелым АтД без сопутствующей БА (БА-) сопоставлялась с 62-мя пациентами с тяжелым АтД с сопутствующей БА (БА+), данные представлены в таблице 3.13. Далее рассмотрены 54 пациента с тяжелым АтД без сопутствующей тБА и соответственно 28 пациентов с сопутствующей тБА. Данные по этому сравнительному анализу отражены в таблице 3.14.

Таблица 3.13 — Сравнительные характеристики пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, получавших лечение дупилумабом с сопутствующей бронхиальной астмой и без нее

| А. Количественные признаки                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                     |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|
| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                            | отсутствие \ наличие БА |                     | P                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ТАд БА-                 | ТАд БА+             |                   |
| Возраст (ВвР), Ме [IQR]; лет                                                                                                                                                                                                                                                                          | 41,5 [28; 48,75]        | 32,5 [22,25; 41,5]  | <b>0,041*</b>     |
| ИМТ, М (SD)                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 24,82 (2,94)            | 23,68 (4,38)        | 0,328             |
| Стаж курения, Ме [IQR]; лет                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0 [0; 0]                | 0 [0; 0]            | 0,233             |
| Индекс курения, Ме [IQR]                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0 [0; 0]                | 0,00 [0,00; 0,00]   | 0,192             |
| Эозинофилы крови, Ме [IQR]; 10 <sup>9</sup> /л                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,43 [0,13; 0,7]        | 0,60 [0,32; 1,01]   | <b>0,039*</b>     |
| Уровень общего IgE, Ме [IQR]; МЕ/мл                                                                                                                                                                                                                                                                   | 861 [110,95; 2000]      | 2000 [487; 3000]    | <b>0,032*</b>     |
| DLQI(иниц), М (SD); баллы                                                                                                                                                                                                                                                                             | 19,68 (8,23)            | 16,39 (7,72)        | 0,113             |
| РОЕМ(иниц), Ме [IQR]; баллы                                                                                                                                                                                                                                                                           | 20 [13; 23]             | 20 [16; 25]         | 0,692             |
| BSA(иниц), Ме [IQR]; %                                                                                                                                                                                                                                                                                | 69 [50; 81,25]          | 85 [46,12; 98]      | 0,160             |
| SCORAD(иниц), Ме [IQR]; баллы                                                                                                                                                                                                                                                                         | 77,95 [68,05; 87,65]    | 76,7 [62,27; 85,12] | 0,738             |
| Б. Категориальные признаки                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                     |                   |
| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Наличие БА              |                     | P                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ТАд БА-                 | ТАд БА+             |                   |
| Пол, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |                     |                   |
| Женский                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 15 (75,0%)              | 17 (27,4%)          | <b>&lt;0,001*</b> |
| Мужской                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 5 (25,0%)               | 45 (72,6%)          |                   |
| ХК, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0 (0,0%)                | 3 (4,8%)            | 1,000             |
| Аллергический ринит, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                         | 16 (80,0%)              | 60 (96,8%)          | <b>0,029*</b>     |
| Аллергический конъюнктивит, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                  | 16 (80,0%)              | 59 (95,2%)          | <b>0,057</b>      |
| Полипозный риносинусит, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1 (5,0%)                | 6 (9,7%)            | 1,000             |
| ГЭРБ, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 5 (25,0%)               | 8 (12,9%)           | 0,288             |
| ХК (соп), абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0 (0,0%)                | 2 (3,2%)            | 1,000             |
| АО (соп), абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0 (0,0%)                | 1 (1,6%)            | 1,000             |
| Наличие сенсibilизация, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                      | 18 (90,0%)              | 60 (96,8%)          | 0,249             |
| Сенсibilизация к БытАл, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                      | 16 (80,0%)              | 55 (88,7%)          | 0,449             |
| Сенсibilизация к ЭпидАл, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                     | 14 (70,0%)              | 58 (93,5%)          | <b>0,012*</b>     |
| Сенсibilизация к ПылАл, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                      | 13 (65,0%)              | 53 (85,5%)          | <b>0,044*</b>     |
| Сенсibilизация к НПП, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                        | 10 (50,0%)              | 31 (50,0%)          | 1,000             |
| Сенсibilизация к ПищАл, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                      | 12 (60,0%)              | 37 (59,7%)          | 0,980             |
| Число сочетанных сенсibilизаций, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                     | 0,575             |
| нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2 (10,0%)               | 2 (3,2%)            |                   |
| моносенсibilизация                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0 (0,0%)                | 1 (1,6%)            |                   |
| к 2 группам аллергенов                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3 (15,0%)               | 4 (6,5%)            |                   |
| к 3 группам аллергенов                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5 (25,0%)               | 14 (22,6%)          |                   |
| к 4 группам аллергенов                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6 (30,0%)               | 22 (35,5%)          |                   |
| к 5 группам аллергенов                                                                                                                                                                                                                                                                                | 4 (20,0%)               | 19 (30,6%)          |                   |
| Непереносимость НПВП, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0 (0,0%)                | 4 (4,8%)            | 1,000             |
| Курение, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2 (10,0%)               | 13 (21,0%)          | 0,270             |
| Примечание. БА- отсутствие сопутствующей бронхиальной астмы у пациента; БА+ наличие сопутствующей бронхиальной астмы у пациента; Ме – медиана; М-средняя; SD – доверительный интервал; IQR - межквартильный размах; n – количество; min – минимум; max – максимум. НПП – непатогенные плесневые грибы |                         |                     |                   |

В группе тяжелого АтД БА+ преобладали мужчины -76,6% в сравнении с 25% когорты тяжелого АтД БА-,  $P \leq 0,001$ . Пациенты тяжелого АтД БА+ были достоверно моложе,  $P \leq 0,041$ , хотя большинство из них находились в пределах периодов зрелого возраста, за исключением 1 пациента 72-х лет в группе тяжелого АтД БА-. Показатели ЭозК были выше в группе с сопутствующей БА (0,60 [0,32-1,01],  $P \leq 0,039$ ). Причем, если в группе БА- показатели колебались от нормы до эозинофилии легкой степени, то в группе тяжелого АтД БА+ присутствовала и норма и эозинофилия средней степени. Уровень tIgE крови был высоким в обеих группах, но у пациентов с тяжелым АтД БА+ был значимо выше, соответственно статистические показатели IgE, Ме [IQR] тяжелый АтД БА- (861 [110,95-2000]) и тяжелый АтД БА+ (2000 [487-3000]) ( $P \leq 0,032$ ). В группе тяжелого АтД БА+, сопутствующий АР, подчеркивал расширение атопического спектра, превышая частоту встречаемости по сравнению с больными тяжелым АтД БА-,  $P \leq 0,029$ . Преобладание распространенности сенсibilизации к эпидермальным,  $P \leq 0,012$ , и пыльцевым аллергенам,  $P \leq 0,044$ , в когорте тяжелого АтД БА+ по сравнению с группой тяжелого АтД БА- еще раз подтвердило данные о наиболее распространенных типах сенсibilизации при БА в условиях мегаполиса средней полосы России [46].

Терминология описания сочетания АтД и БА варьирует в разных исследованиях, затрудняя проведения метаанализов. Различные фенотипы АтД демонстрируют чрезвычайно гетерогенный риск последующего развития БА [424]. Большинство работ при фенотипировании по признаку наличия или отсутствия БА при тяжелом АтД не проводят разграничений по уровню тяжести БА [521].

Ниже приведен анализ когорт пациентов с тяжелым АтД с сопутствующей тБА и без нее, таблица 3.14.

Таблица 3.14 — Сравнительные характеристики пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, получавших лечение дупилумабом с тяжелой бронхиальной астмой и без нее

| А. Количественные признаки            |                      |                          |               |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------|---------------|
| Показатели                            | Группа (ТБА)         |                          | P             |
|                                       | ТБА-                 | ТБА+                     |               |
| Возраст (ВвР), Ме [IQR]; лет          | 29,50 [24,00; 41,25] | 39,00 [26,75; 49,75]     | <b>0,026*</b> |
| ИМТ, Ме [IQR]                         | 24,16 [20,90; 26,40] | 23,17 [20,20; 27,31]     | 0,589         |
| Стаж курения, Ме [IQR]; лет           | 0,00 [0,00; 0,00]    | 0,00 [0,00; 0,00]        | 0,811         |
| Индекс курения, Ме [IQR]              | 0,00 [0,00; 0,00]    | 0,00 [0,00; 0,00]        | 0,276         |
| Эозинофилы, Ме [IQR]; $10^9/\text{л}$ | 0,52 [0,19; 0,81]    | 0,64 [0,38; 0,92]        | 0,302         |
| IgE, Ме [IQR]; МЕ/мл                  | 2000 [390,25; 3000]  | 1895,5 [286,25; 2053,25] | 0,581         |
| DLQI (иниц), М (SD); баллы            | 17,79 (7,58)         | 15,96 (8,53)             | 0,326         |
| РОЕМ (иниц), Ме [IQR]; баллы          | 20,00 [14,75; 23,25] | 22,5 [15,75; 25,25]      | 0,548         |
| BSA (иниц), Ме [IQR]; %               | 78,00 [59,00; 97,00] | 81,50 [39,25; 95,75]     | 0,716         |

Продолжение Таблицы 3.14

| SCORAD (иниц), Ме [IQR]; баллы                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 76,70 [66,55; 86,83] | 76,55 [52,50; 84,53] | 0,608         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------|
| Б. Категориальные признаки                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                      |                      |               |
| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Группы АтД (ТБА)     |                      | P             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | тБА-                 | тБА+                 |               |
| Пол, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                      |                      |               |
| Женский                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 25 (46,3%)           | 7 (25,0%)            | 0,061         |
| Мужской                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 29 (53,7%)           | 21 (75,0%)           |               |
| ХК, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 2 (3,7%)             | 1 (3,6%)             | 1,000         |
| Аллергический риноконъюнктивит, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 48 (88,9%)           | 27 (96,4%)           | 0,413         |
| Полипозный риносинусит, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3 (5,6%)             | 4 (14,3%)            | 0,223         |
| ГЭРБ, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 8 (14,8%)            | 5 (17,9%)            | 0,756         |
| Наличие сенс, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 51 (94,4%)           | 27 (96,4%)           | 1,000         |
| Сенс к БытАл, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 45 (83,3%)           | 26 (92,9%)           | 0,316         |
| Сенс к ЭпидАл, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 46 (85,2%)           | 26 (92,9%)           | 0,482         |
| Сенс к ПылАл, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 44 (81,5%)           | 22 (78,6%)           | 0,753         |
| Сенс к НППА, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 27 (50,0%)           | 14 (50,0%)           | 1,000         |
| Пищевая аллергия, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 34 (63,0%)           | 15 (53,6%)           | 0,411         |
| Число сенс, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                      |                      |               |
| нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3 (5,6%)             | 1 (3,6%)             | 0,811         |
| моносенсибилизация                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0 (0,0%)             | 1 (3,6%)             |               |
| к 2 группам аллергенов                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 5 (9,3%)             | 2 (7,1%)             |               |
| к 3 группам аллергенов                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 13 (24,1%)           | 6 (21,4%)            |               |
| к 4 группам аллергенов                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 18 (33,3%)           | 10 (35,7%)           |               |
| к 5 группам аллергенов                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 15 (27,8%)           | 8 (28,6%)            |               |
| Непереносимость НПВС, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0 (0,0%)             | 3 (10,7%)            | <b>0,037*</b> |
| Курение, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 10 (18,5%)           | 5 (17,9%)            | 1,000         |
| Примечание. ТБА- отсутствие сопутствующей тяжелой бронхиальной астмы у пациента; ТБА+ наличие сопутствующей тяжелой бронхиальной астмы у пациента; ; Ме – медиана; М-средняя; SD – доверительный интервал; IQR - межквартильный размах; n – количество; min – минимум; max – максимум. НПП – непатогенные плесневые грибы |                      |                      |               |

В таблице 3.14 единственным достоверным отличием сравниваемых когорт послужило наличие непереносимости НПВП у пациентов тБА коморбидностью в абсолютных числах в 3-х случаях, что составляло 10,7% от всей когорты,  $P \leq 0,037$ . В то же время наличие ХПРС в когорте с коморбидной ТБА отмечалось у 4-х (14,3%) пациентов. После разбора клинических случаев, у 3-х пациентов был диагностирована триада Самтера при наличии тяжелого АтД [95, 72].

Обе когорты тяжелого неконтролируемого АтД и тБА+ и тБА- по большинству характеристик не имели достоверных различий. В группе пациентов с тяжелым АтД БА средней и легкой тяжести присутствовала в 63,0% случаев,  $P < 0,001^*$ . Сходство между двумя когортами

(тБА+ и тБА-) может отчасти обусловлено малой выборкой для регистрового КИ в реальной клинической практике, а метаанализы больших рандомизированных КИ тяжелого АтД содержат анализ групп с коморбидной БА без разделения по тяжести [607].

Таким образом, если при фенотипировании первичной когорты значения индексов основных валидных анкет достоверно различались, то группы пациентов «БА-» и «БА+» не имели различий. В следующем разделе представлен анализ информативности показателей основных инструментальных тестов при мониторинге ГИБТ, включая их связь с другими характеристиками пациентов, сроками терапии и категориями ответа.

### **3.2.3 Анализ динамики показателей и их информативности по оценке ответа на терапию дупилумабом**

#### **3.2.3.1 Динамика показателей тяжести и контроля тяжелого атопического дерматита в зависимости от срока терапии дупилумабом**

С целью отслеживания динамических изменений результатов валидных инструментальных тестов в исследуемой когорте из 82 пациентов в ходе терапии дупилумабом применялись опросники, предложенные HOME. Оценка тяжести АтД имеет решающее значение как инициально, так и для мониторинга ответа на терапию. Опросники, предложенные HOME (The Harmonising Outcome Measures for Eczema), например, площадь пораженной поверхности тела (BSA) и другие, являются точными и практичными инструментами для рутинной оценки АтД у небольших когорт пациентов в условиях реальной клинической практики [607, 357].

Критериями выбора была информативность и оптимальный баланс между анкетами заполняемыми пациентом и тестами врачебного контроля: дерматологический индекс КЖ, DLQI; ориентированный на пациента показатель экземы, POEM; индекс площади и тяжести экземы, BSA; определение тяжести экземы с помощью индекса SCORAD. Критерии ответа на ГИБТ приведены в главе 2 «Материалы и методы».

На серии из 4-х рисунков 3.48–3.51 проиллюстрирована динамика процентного соотношения положительных и отрицательных изменений показателей тестов у 82-х пациентов с тяжелым АтД, получавших дупилумаб согласно принятым критериям ответа в контрольных точках терапии. Градация показателей использованных инструментов системной терапии дополнительно отражена в примечаниях к рисункам. Тестирование проводилось в период инициации -перед назначением дупилумаба, и на сроках терапии 1 месяц, 6 месяцев и 12 месяцев.

На рисунке 3.48 показана доля пациентов в процентах (%), имевших индекс DLQI выше или ниже 10% в зависимости от контрольных временных точек мониторинга ГИБТ. Процесс нарастания доли пациентов с положительной динамикой по КЖ имел качественный скачок в

точке 6 месяцев терапии и значимо не увеличивался до окончания года лечения. С момента инициации и после года лечения прирост пациентов с положительной динамикой КЖ по анкете DLQI составил 39,1 %.

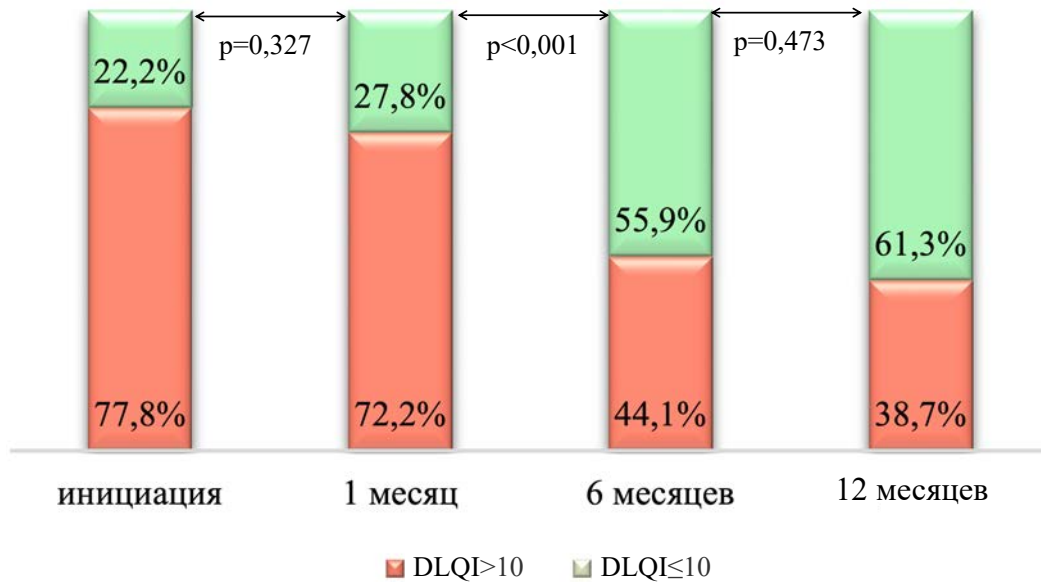


Рисунок 3.48 — Динамика уровня ответа на терапию дупилумабом пациентов с тяжелым атопическим дерматитом по шкале DLQI

На рисунке 3.49 представлена динамика доли пациентов в % по показателю РОЕМ, где рост количества пациентов с кожными проявлениями от чистой кожи до умеренной формы экземы шел равномерно первые 6 месяцев терапии по 20% за первый месяц терапии, и за время лечения от контрольной точки 2 до точки мониторинга в 6 месяцев, а прибавка в последнее полугодие лечения составила только 4% пациентов.

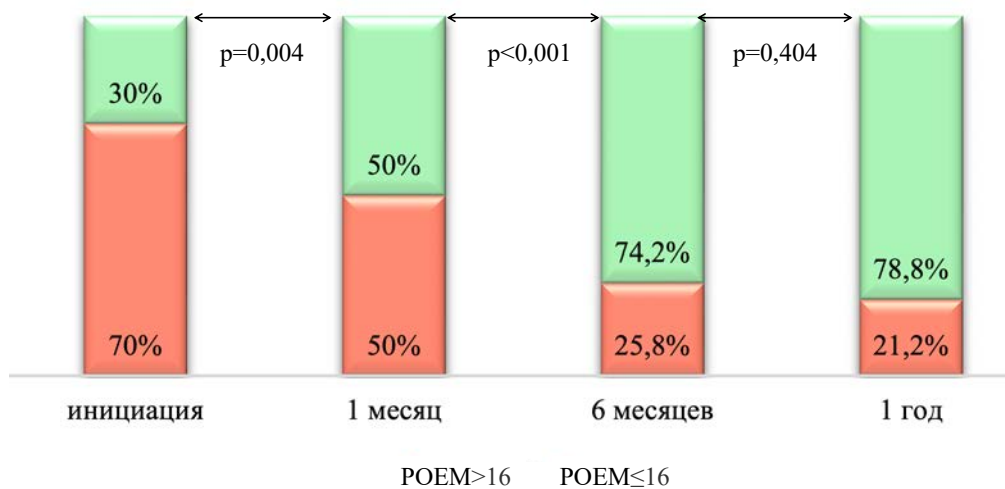


Рисунок 3.49 — Динамика уровня ответа на терапию дупилумабом пациентов с тяжелым атопическим дерматитом по шкале РОЕМ



На рисунке 3.50 представлена динамика пациентов по показателю BSA, где наибольший прирост пациентов составлял 26,2% в точке после 6 месяцев терапии дупилумабом, чуть меньше прибавилось пациентов в первый месяц лечения – 23,1%, а в конце второго полугодия доля пациентов с индексом ниже 16 баллов уменьшилась на 5,3 %.

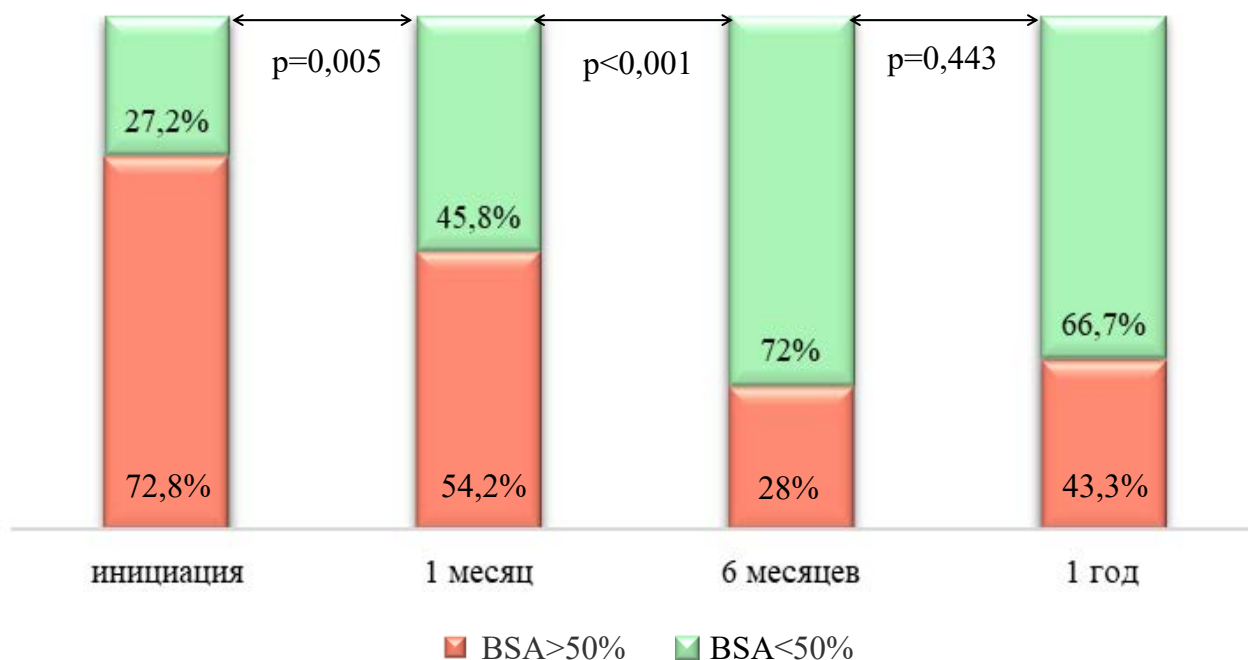


Рисунок 3.50 — Динамика уровня ответа на терапию дупилумабом пациентов с тяжелым атопическим дерматитом по шкале BSA

На рисунке 3.51 представлена динамика доли пациентов в процентах в зависимости от индекса SCORAD, где наибольший прирост пациентов с показателем ниже 50 баллов отмечен за первый месяц ГИБТ – 34,9%, а за второе полугодие составлял 10%.

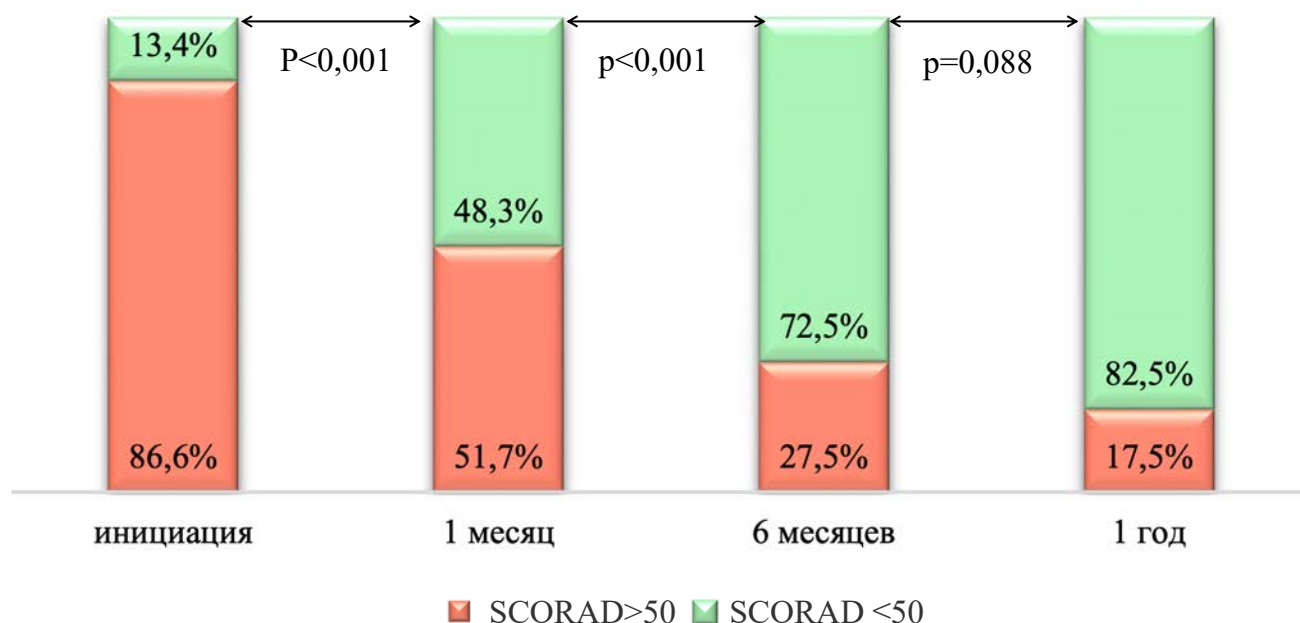


Рисунок 3.51 — Динамика ответа по шкале SCORAD на терапию дупилумабом пациентов с тяжелым атопическим дерматитом

Данные по отслеживаемым тестам в течение года применения дупилумаба в когорте из 82 человек с тяжелым АД по всем точкам мониторинга показали увеличение доли пациентов с улучшением показателей. На графиках, отражающих изменения согласно индексы DLQI, POEM, SCORAD, доля пациентов с положительной динамикой нарастала в каждой точке контроля терапии, причем качественный скачок происходил на этапе со 2-го по 6-й месяцы терапии. Исключением явилась оценка реакции пациентов по индексу площади поражения кожи (BSA), где доля пациентов с положительным сдвигом показателя снизилась в конце второго полугодия.

Таким образом, по данным выше рассмотренных схем для решения вопроса об оптимальных сроках оценки эффективности системной терапии дупилумабом тяжелого неконтролируемого АД необходимо не менее 6 месяцев. Кроме того, количественные и категориальные признаки исследуемой когорты, могут коррелировать с индексами отдельных инструментальных методов контроля АД в зависимости от срока терапии и состояться как предикторы ответа на различных сроках проведения ГИБТ.

### 3.2.3.2 Взаимосвязь характеристик когорты на наличие или отсутствии ответа в определенные сроки терапии дупилумабом

Оценка признаков, влияющих на ответ на терапию дупилумабом, была проведена с помощью сравнения двух подгрупп с использованием критериев ответа по BSA, DLQI, SCORAD, POEM. Пациенты 1-ой подгруппы (63 человека), которые в точках контроля, (точка 1 – 1 месяц /

точка 2 – 6 месяцев / точка 3 – 12 месяцев) имели показатели соответствующие критериям оптимального ответа, а пациенты 2-ой подгруппы (19 человек) альтернативно по своим характеристикам имели показатели анкет и опросников, соответствующих отсутствию или потере ответа. При проведении анализа сравнение критериев, согласно анкетированию, проводилось с категориальными и количественными переменными признаками. Ниже в таблице 3.15 приведены только достоверные различия между подгруппами, полученные данные распределены соответственно вышеуказанным точкам контроля ответа.

Таблица 3.15 — Достоверные различия инициальных количественных признаков у пациентов с «ответом» и «не ответом» на терапию дупилумабом по шкалам (BSA, DLQI, SCORAD, POEM) в зависимости от длительности терапии

| <b>А. 1 месяц терапии дупилумабом</b>    |                            |                           |          |
|------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------|
| <b>Подгруппы по BSA</b>                  | <b>&gt; 50%</b>            | <b>≤ 50%</b>              | <b>р</b> |
| BSA(иниц), Ме [IQR]                      | 95,00 [84,00; 100,00]      | 64,00 [35,50; 79,50]      | 0,002*   |
| <b>Подгруппы по DLQI</b>                 | <b>&gt; 10 баллов</b>      | <b>≤ 10 баллов</b>        | <b>р</b> |
| DLQI(иниц), М (SD)                       | 20,60 (5,29)               | 13,05 (6,11)              | < 0,001* |
| POEM(иниц), М (SD)                       | 22,00 (4,76)               | 12,80 (10,52)             | 0,019*   |
| BSA(иниц), М (SD)                        | 77,88 (19,91)              | 42,30 (27,95)             | 0,008*   |
| <b>Подгруппы по SCORAD</b>               | <b>&gt; 50 баллов</b>      | <b>≤ 50 баллов</b>        | <b>р</b> |
| SCORAD(иниц), М (SD)                     | 81,92 (15,73)              | 59,42 (15,82)             | < 0,001* |
| tIgE, Ме [IQR]; МЕ/мл                    | 3000,00 [1022,70; 8588,50] | 1342,00 [411,50; 2000,00] | 0,034*   |
| <b>Б. 6 месяцев терапии дупилумабом</b>  |                            |                           |          |
| <b>Подгруппы по DLQI</b>                 | <b>&gt; 10 баллов</b>      | <b>≤ 10 баллов</b>        | <b>р</b> |
| DLQI(иниц), М (SD)                       | 20,60 (5,29)               | 13,05 (6,11)              | < 0,001* |
| SCORAD(иниц), М (SD)                     | 82,89 (12,02)              | 72,11 (15,40)             | 0,033*   |
| <b>Подгруппы по POEM</b>                 | <b>&gt; 16 баллов</b>      | <b>≤ 16 баллов</b>        | <b>р</b> |
| Эозинофилы, Ме [IQR]; 10 <sup>9</sup> /л | 0,31 [0,16; 0,64]          | 0,69 [0,54; 0,95]         | 0,037*   |
| <b>В. 12 месяцев терапии дупилумабом</b> |                            |                           |          |
| <b>Подгруппы по DLQI</b>                 | <b>&gt; 10 баллов</b>      | <b>≤ 10 баллов</b>        | <b>р</b> |
| DLQI(иниц), М (SD)                       | 21,00 (7,50)               | 12,11 (6,98)              | 0,002*   |
| POEM(иниц), Ме [IQR]                     | 23,00 [20,00; 26,50]       | 17,00 [6,00; 21,00]       | 0,006*   |
| <b>Подгруппы по POEM</b>                 | <b>&gt; 16 баллов</b>      | <b>≤ 16 баллов</b>        | <b>р</b> |
| ИМТ, М (SD)                              | 26,40 (2,60)               | 22,64 (2,98)              | 0,005*   |
| POEM(иниц), М (SD)                       | 22,57 (2,15)               | 16,96 (8,41)              | 0,005*   |

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 эозинофилов (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 следующем этапе работы проведен анализ связи количественных и категориальных характеристик (предположительно предикторов ответа) когорты из 82-х пациентов, с параметрами ответа на терапию дупилумабом. Критерии ответа определялись по результатам инструментов контроля АтД, (описание в главе 2 «Материалы и методы»), и соотносились со сроками терапии соответственно контрольным точкам. Влияние предикторов на результат определяли с помощью метода отношения шансов, основанного на коэффициентах модели логистической регрессии. Для нормализации коэффициентов использовалось экспоненциальное преобразование. Положительное или отрицательное влияние предикторов на наличие или отсутствие ответа оценивалось относительно нулевого значения экспоненты.

На серии рисунков 3.52–3.63 показано отношение шансов, основанное на регрессионных коэффициентах логистической модели, по достижению пациентом с тяжелым АтД пограничных значений показателей инструментов (BSA, DLQI, SCORAD, POEM) на определенных этапах оценки (1 месяц, 6 месяцев, 12 месяцев) терапии дупилумабом.

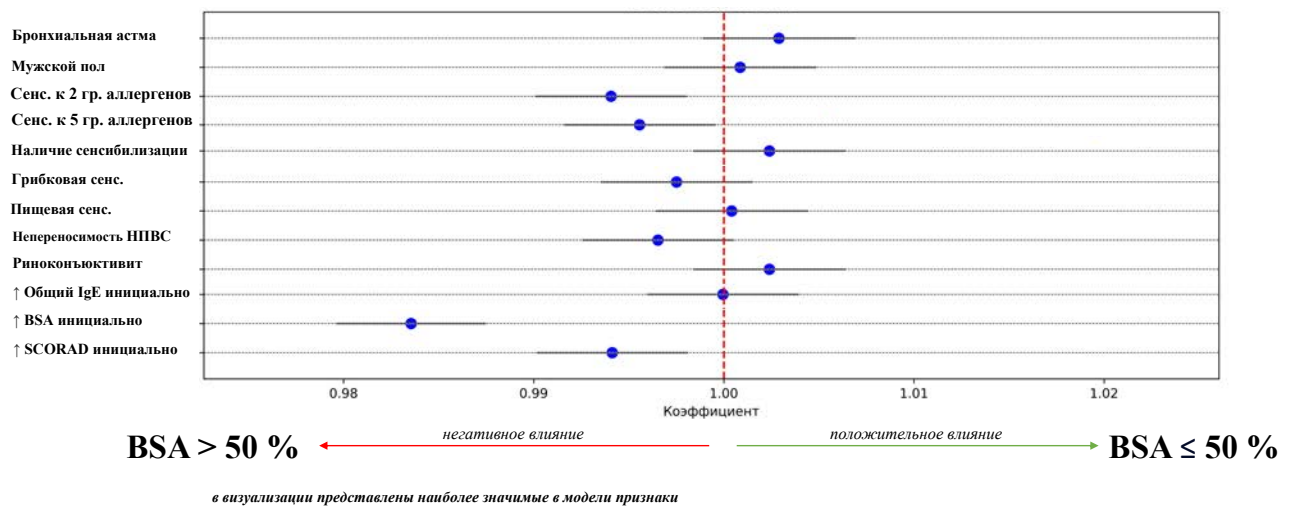


Рисунок 3.52 — Отношение шансов, основанное на модели логистической регрессии, по достижению пациентом с тяжелым атопическим дерматитом 50 и менее % поражения поверхности тела спустя месяц терапии дупилумабом

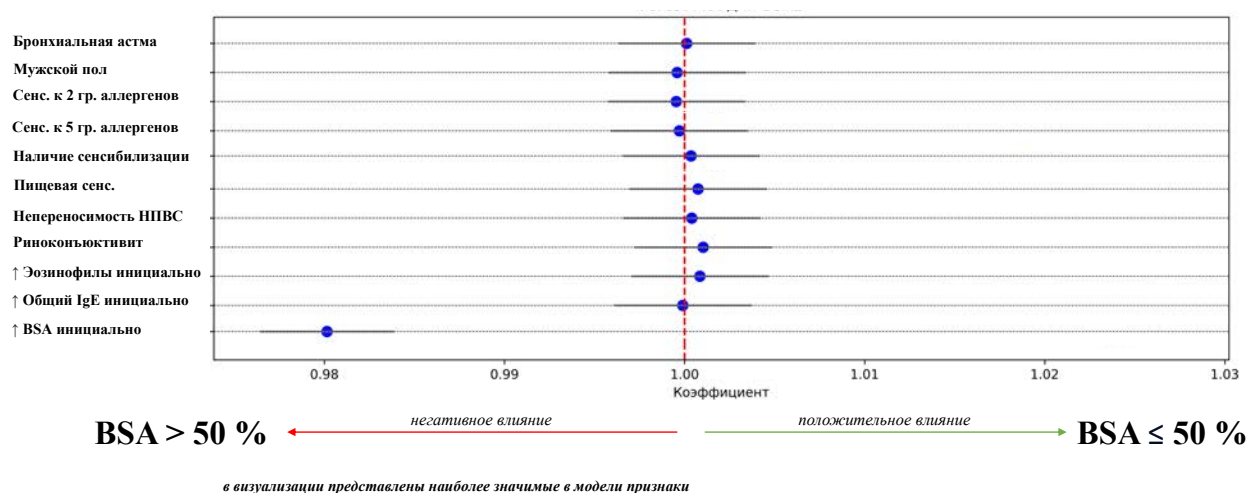


Рисунок 3.53 — Отношение шансов, основанное на модели логистической регрессии, по достижению пациентом с тяжелым атопическим дерматитом 50 и менее % поражения поверхности тела спустя 6 месяцев терапии дупилумабом

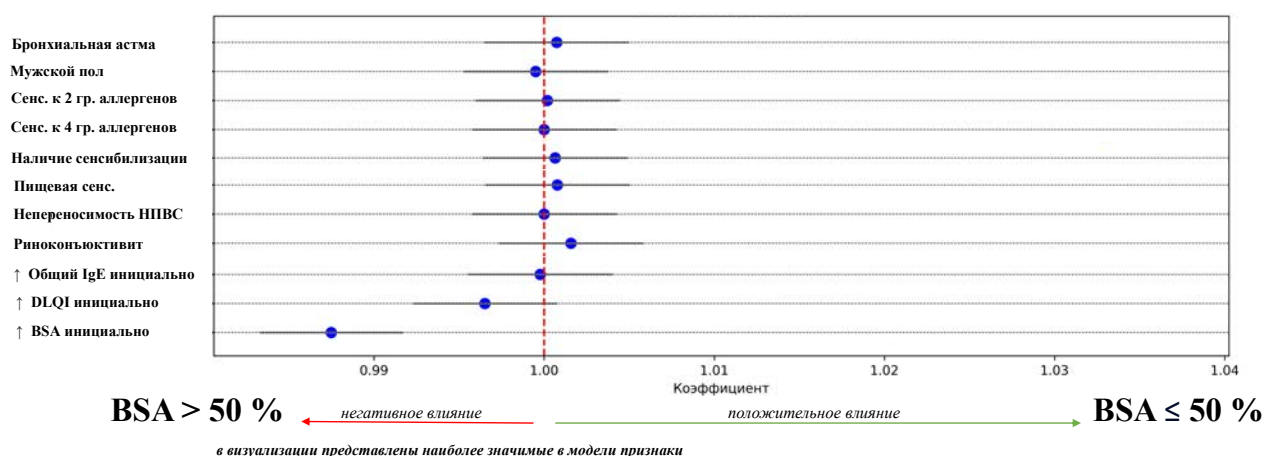


Рисунок 3.54 — Отношение шансов, основанное на модели логистической регрессии, по достижению пациентом с тяжелым атопическим дерматитом 50 и менее % поражения поверхности тела спустя 12 месяцев терапии дупилумабом

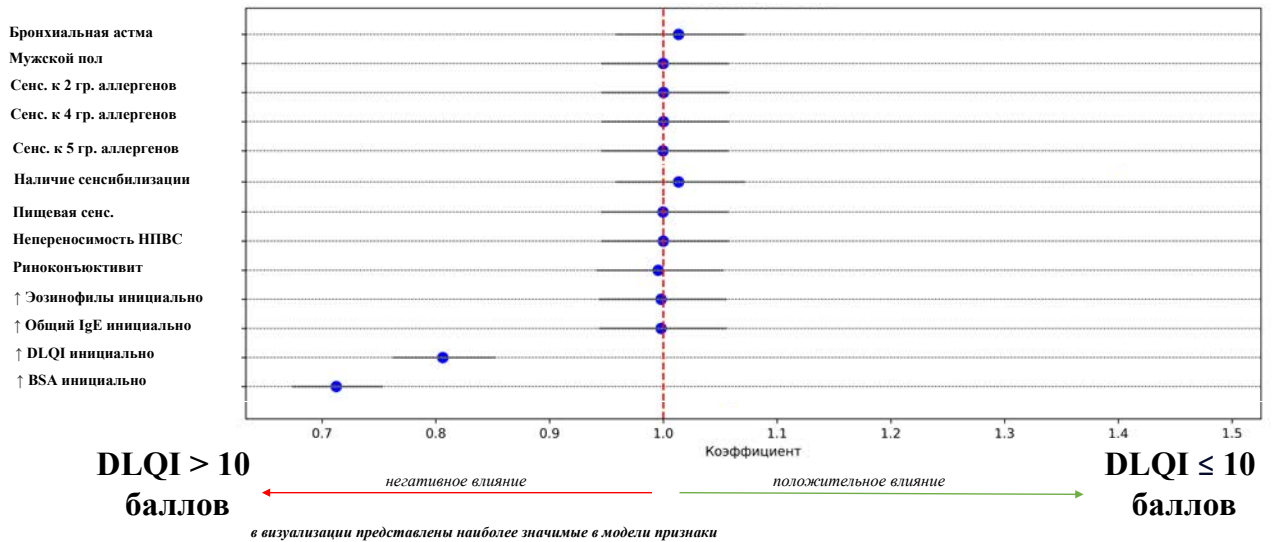


Рисунок 3.55 — Отношение шансов, основанное на модели логистической регрессии, по достижению пациентом с тяжелым атопическим дерматитом менее 10 баллов по опроснику DLQI спустя 1 месяц терапии дупилумабом

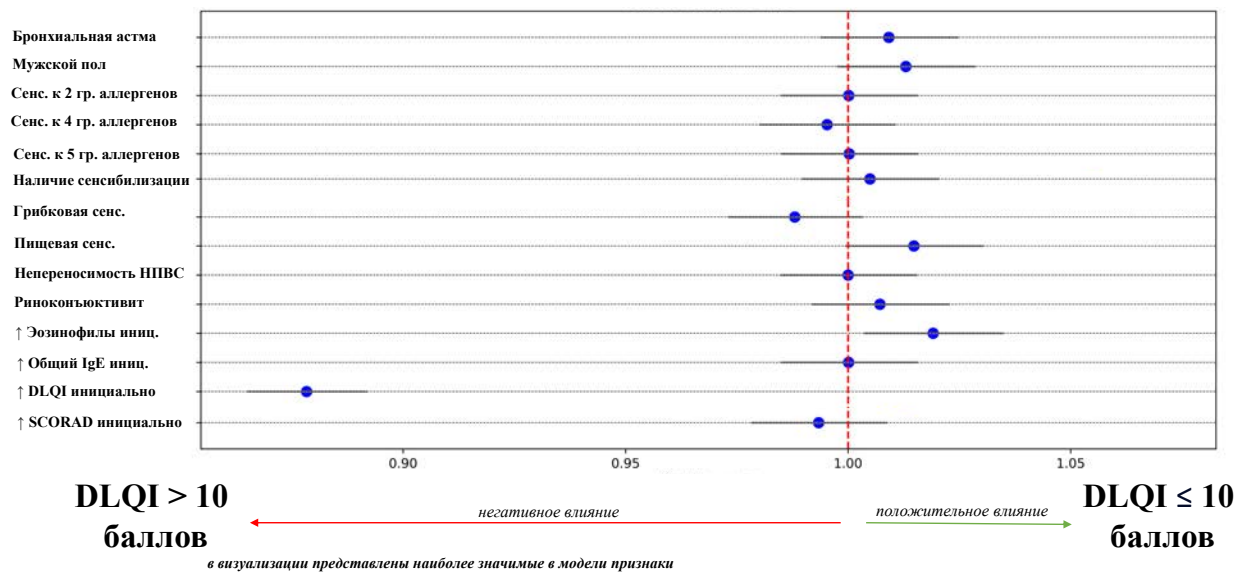


Рисунок 3.56 — Отношение шансов, основанное на модели логистической регрессии, по достижению пациентом с тяжелым атопическим дерматитом менее 10 баллов по опроснику DLQI спустя 6 месяцев терапии дупилумабом

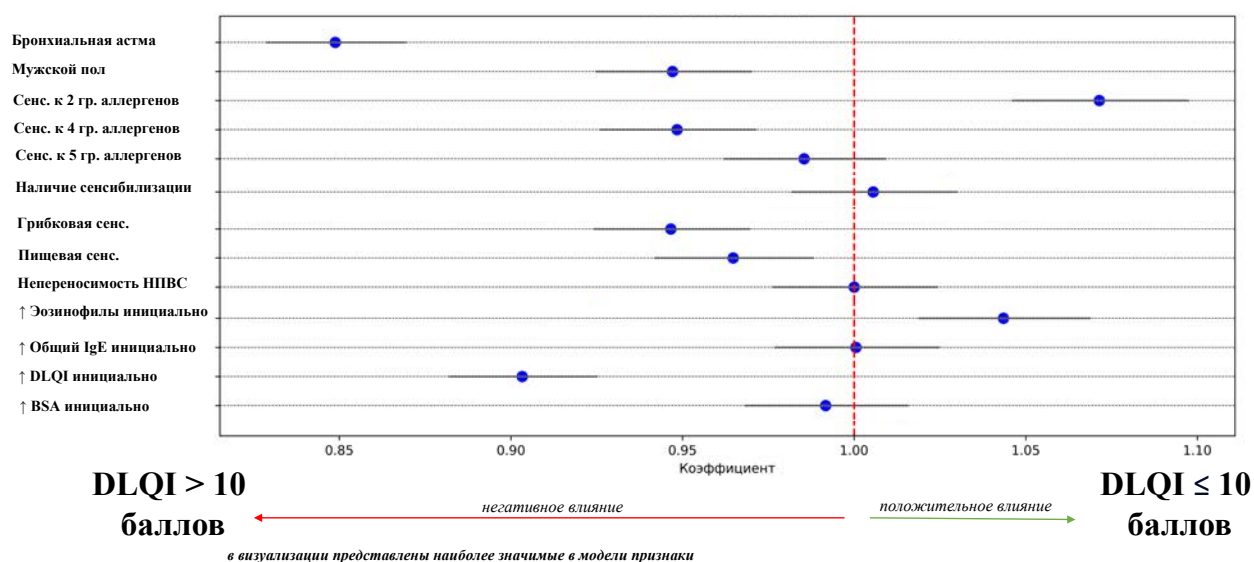


Рисунок 3.57 — Отношение шансов, основанное на модели логистической регрессии, по достижению пациентом с тяжелым атопическим дерматитом менее 10 баллов по опроснику DLQI спустя 12 месяцев терапии дупилумабом

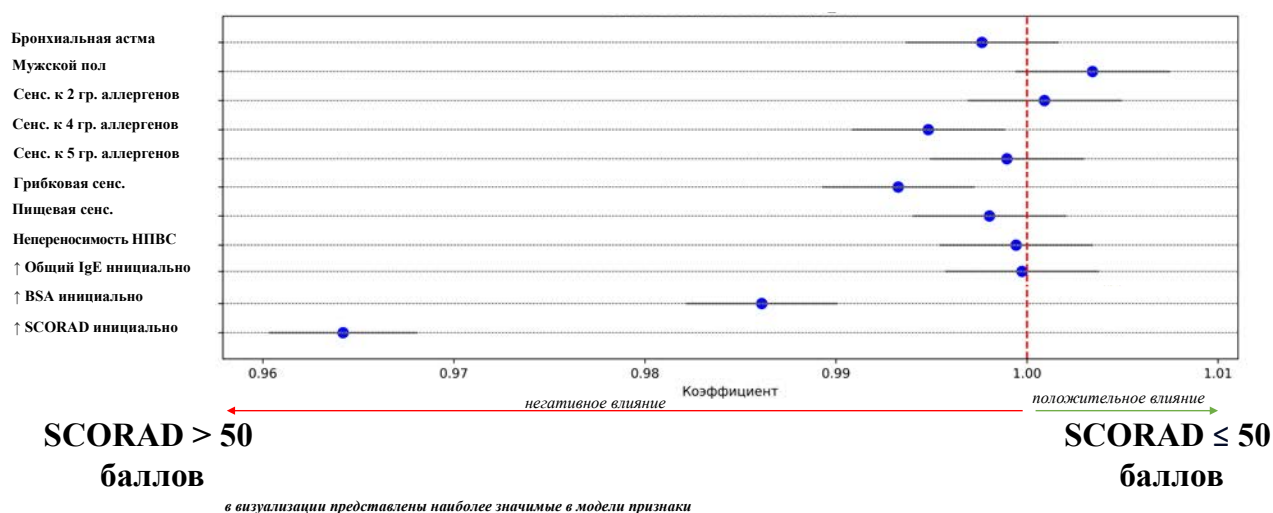


Рисунок 3.58 — Отношение шансов, основанное на модели логистической регрессии, по достижению пациентом с тяжелым атопическим дерматитом значения индекса SCORAD 50 и менее баллов спустя 1 месяц терапии дупилумабом



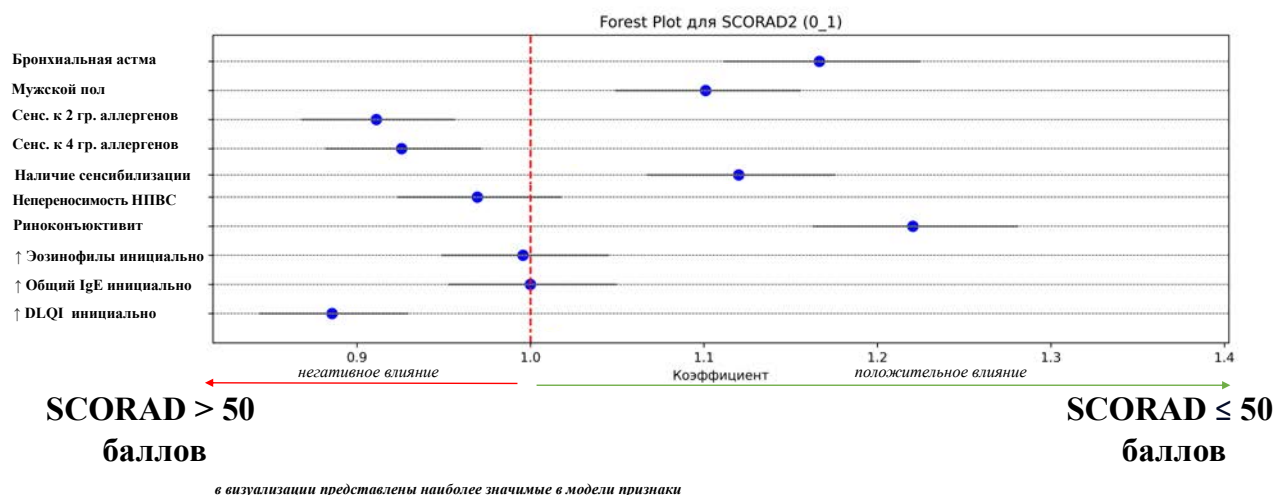


Рисунок 3.59 — Отношение шансов, основанное на модели логистической регрессии, по достижению пациентом с тяжелым атопическим дерматитом значения индекса SCORAD 50 и менее баллов спустя 6 месяцев терапии дупилумабом

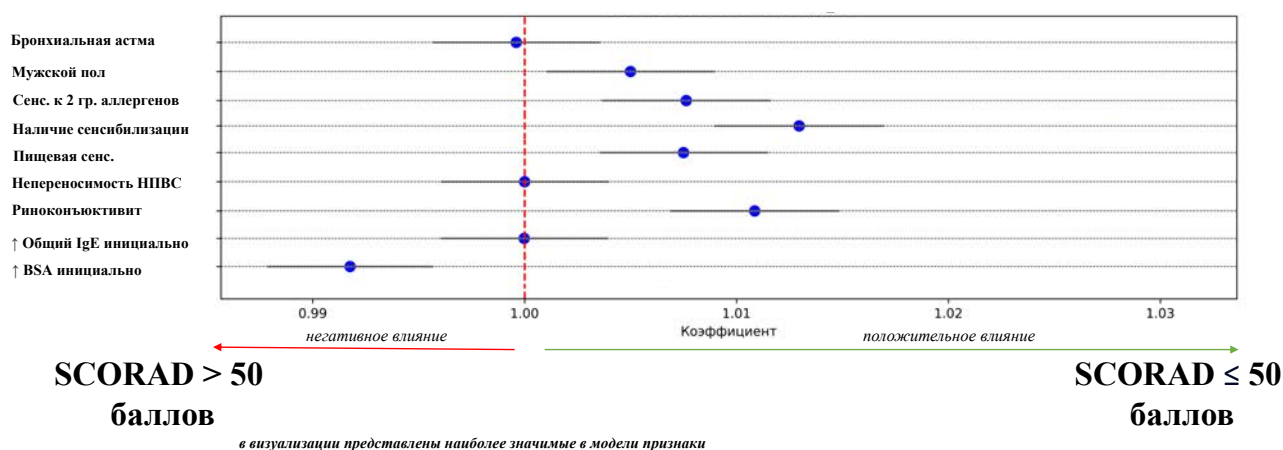


Рисунок 3.60 — Отношение шансов, основанное на модели логистической регрессии, по достижению пациентом с тяжелым атопическим дерматитом значения индекса SCORAD 50 и менее баллов спустя 12 месяцев терапии дупилумабом

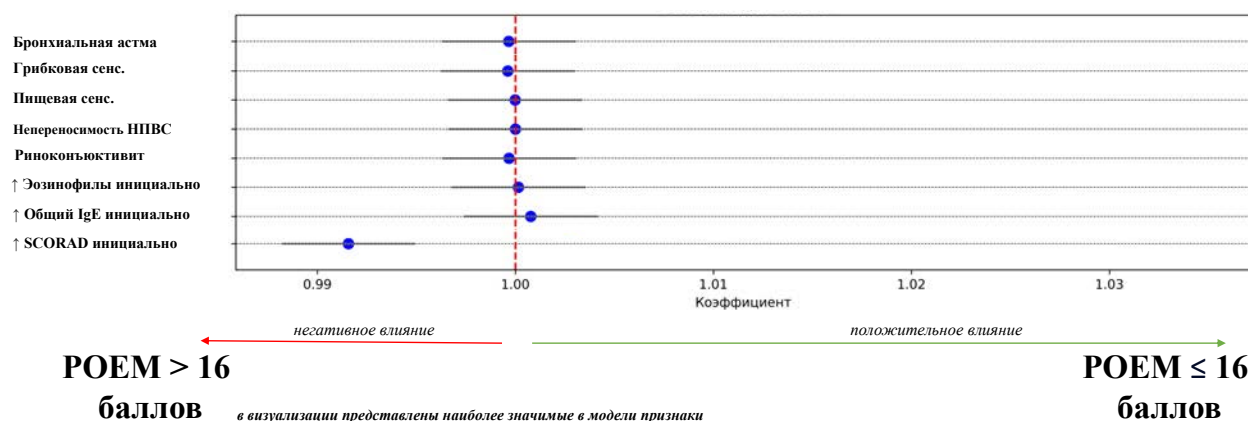


Рисунок 3.61 — Отношение шансов, основанное на модели логистической регрессии, по достижению пациентом с тяжелым атопическим дерматитом значения индекса POEM 16 и менее баллов спустя 1 месяц терапии дупилумабом



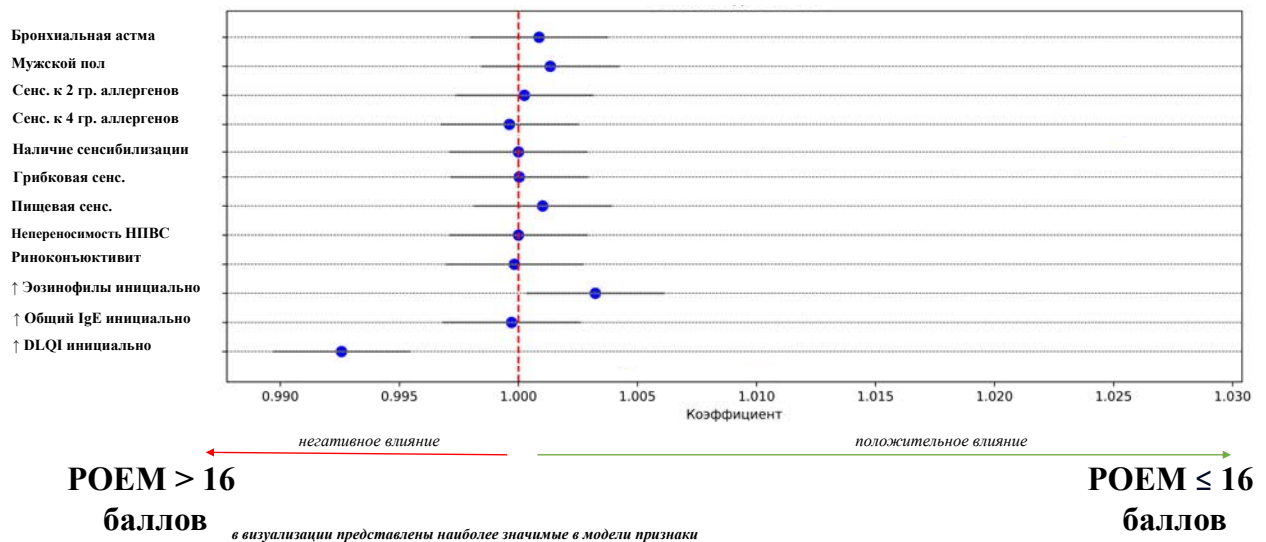


Рисунок 3.62 — Отношение шансов, основанное на модели логистической регрессии, по достижению пациентом с тяжелым атопическим дерматитом значения индекса РОЕМ 16 и менее баллов спустя 6 месяцев терапии дупилумабом

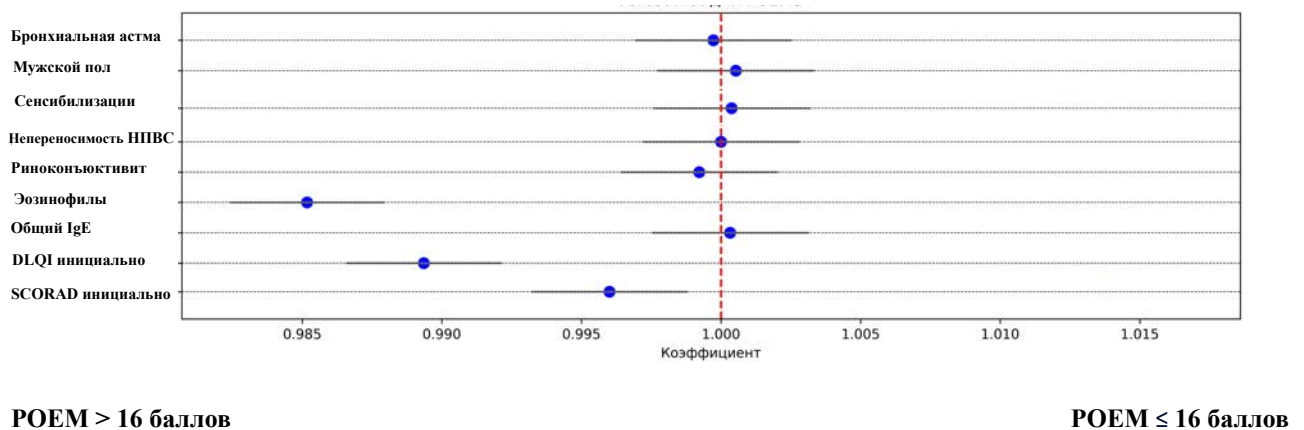


Рисунок 3.63 — Отношение шансов, основанное на модели логистической регрессии, по достижению пациентом с тяжелым атопическим дерматитом значения индекса РОЕМ 16 и менее баллов спустя 12 месяцев терапии дупилумабом

По результатам многофакторного анализа отношения шансов на снижение площади пораженной поверхности кожи «BSA менее 50%» при тяжелом АД спустя 1 месяц терапии дупилумабом ассоциировано с наличием БА, мужского пола, АРК. Высокие инициальные значения BSA, SCORAD, наличие грибковой сенсибилизации, АД, непереносимость НПВП являлись негативными факторами в модели снижения «BSA менее 50%» при тяжелом АД спустя 1 месяц терапии дупилумабом. Через 6 месяцев терапии дупилумабом снизился уровень влияния характеристик пациентов на снижение BSA менее 50% при тяжелом АД, лишь инициальный высокий уровень BSA оставался значимым негативным предиктором. Спустя 12 месяцев терапии дупилумабом уровень значимости факторов пациента на снижение «BSA менее 50%» не

изменился: высокие инициальные значения BSA и DLQI оставались значимыми негативными предикторами, наличие БА и АРК имели положительное влияние на уровень BSA в модели.

В прогностической модели предикторов, влияющих на ответ по КЖ (DLQI) спустя 1 месяц терапии дупилумабом, высокий инициальный уровень BSA и DLQI являлись негативными предикторами достижения «DLQI менее 10 баллов», в отличие от факта наличия БА. Спустя 6 месяцев терапии дупилумабом количество позитивных предикторов снижения «DLQI менее 10 баллов» увеличивалось: БА, мужской пол, пищевая сенсibilизация, АРК, высокий уровень ЭозК. Высокий инициальный DLQI, SCORAD, грибковая сенсibilизация являлись негативными предикторами достижения ответа на терапию дупилумабом через 6 месяцев в модели снижения уровня «DLQI менее 10 баллов». Через 1 год после терапии дупилумабом высокий инициальный уровень DLQI, BSA, пищевая и грибковая сенсibilизации, большое число видов сенсibilизации к аллергенам, мужской пол и БА являлись негативными предикторами достижения ответа в модели снижения «DLQI менее 10 баллов». Высокий уровень ЭозК и наличие не более 2-х групп сенсibilизации при АтД имели положительное влияние на снижение «DLQI менее 10 баллов».

Через 1 месяц терапии дупилумабом на индекс тяжести АтД (SCORAD) положительно влияли: мужской пол и не более 2-х групп сенсibilизации АтД. Наличие БА, грибковая и пищевая сенсibilизации, высокий инициальный уровень BSA и SCORAD **отрицательно** влияли на снижение «SCORAD менее 50 баллов» у пациентов с тяжелым АтД через 1 месяц после терапии дупилумабом. Через полгода терапии дупилумабом высокий инициальный уровень DLQI, непереносимость НПВП сохраняли негативное влияние на достижение ответа по шкале SCORAD. АРК, подтверждение наличия атопической природы заболевания, мужской пол и БА являлись **позитивными** предикторами снижения «SCORAD менее 50 баллов» спустя 6 месяцев терапии дупилумабом. Через 1 год после старта терапии **положительное влияние** на SCORAD оказывали мужской пол и наличие не более 2-х групп сенсibilизации АтД, АРК, пищевая сенсibilизация. Высокий инициальный уровень BSA оставался единственным **негативным предиктором** достижения уровня «SCORAD менее 50 баллов» по итогу 12 месяцев терапии дупилумабом у пациентов с тяжелым АтД.

В течение 1 месяца терапии дупилумабом у пациентов с тяжелым АтД на уровень РОЕМ отрицательное влияние в модели отношения шансов оказывал только высокий инициальный уровень SCORAD. Спустя 6 месяцев терапии дупилумабом высокий инициальный уровень DLQI являлся единственным отрицательным предиктором снижения «РОЕМ менее 16 баллов»; высокий инициальный уровень ЭозК, мужской пол, наличие БА положительно влияли на уровень ответа по РОЕМ. Высокий инициальный уровень ЭозК, DLQI и SCORAD отрицательно влияли на снижение уровня «РОЕМ менее 16 баллов» спустя 12 месяцев после терапии дупилумабом;

значимого положительного влияния факторов пациента на уровень РОЕМ в модели по итогам 1 года терапии дупилумабом не выявлено.

Схемы, представленные на рисунках 3.52–3.63, позволяют благодаря анализу отношения шансов установить несколько статистически значимых зависимостей с определением возможных предикторов как эффективности терапии, так и отсутствия/потери ответа на лечение дупилумабом в рамках представленных моделей.

В следующем разделе исследования был продолжен поиск фенотипических признаков пациентов, влияющих на эффективность ГИБТ с помощью агломеративной кластеризации «когорты дупилумаба».

### 3.2.3.3 Агломеративная кластеризация когорты тяжелого атопического дерматита, получавших дупилумаб

Методы машинного обучения применялись в ходе определения фенотипических профилей тяжелого АД в когорте дупилумаба, (82 случая), при этом использовался статистический метод агломеративной кластеризации, (см. главу 2). На основании иерархического построения кластеров были проанализированы данные разных ступеней детализации. В процессе определения кластеров выделено 2 группы пациентов, принадлежащих к разным фенотипам, что схематично отображено на рисунке 3.64. В первый кластер вошли 40, а во второй 42 пациента.

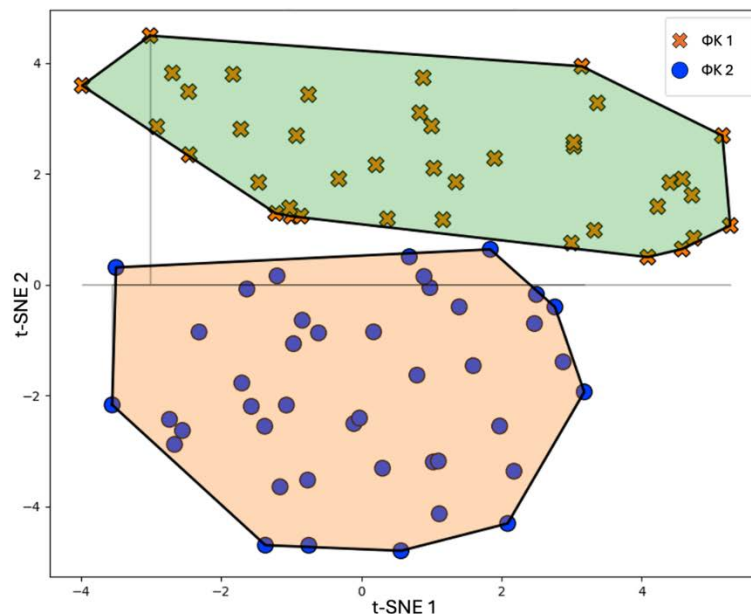


Рисунок 3.64 — Распределение пациентов, получающих дупилумаб, с тяжелым атопическим дерматитом по фенотипам в результате агломеративной кластеризации

В таблице 3.16 отражена описательная статистика количественных характеристик и категориальных признаков в зависимости от фенотипического кластера.

Таблица 3.16 — Кластерный анализ: описание фенотипических кластеров пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, получающих дупилумаб

| А. Количественные признаки                |                           |                           |                    |
|-------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| Показатели                                | ФК                        |                           | p                  |
|                                           | ФК1                       | ФК2                       |                    |
| Возраст, Ме [IQR]; лет                    | 27,50 [21,75; 44,00]      | 37,00 [27,50; 45,00]      | <b>0,038*</b>      |
| Эозинофилы, Ме [IQR]; 10 <sup>9</sup> /л  | 0,58 [0,30; 0,95]         | 0,49 [0,24; 0,79]         | 0,414              |
| tIgE, Ме [IQR]; МЕ/мл                     | 2000,00 [601,50; 6000,00] | 1895,50 [318,25; 2151,50] | 0,209              |
| ИМТ, Ме [IQR]                             | 23,82 [20,88; 25,23]      | 24,58 [21,27; 26,58]      | 0,481              |
| DLQI (иниц), М (SD); баллы                | 20,12 (7,06)              | 14,33 (7,62)              | <b>&lt; 0,001*</b> |
| РОЕМ (иниц), Ме [IQR]; баллы              | 21,50 [18,75; 26,00]      | 18,00 [12,00; 23,00]      | <b>0,038*</b>      |
| BSA, Ме [IQR]; %                          | 91,00 [76,38; 100,00]     | 51,00 [31,75; 86,00]      | <b>&lt; 0,001*</b> |
| SCORAD (иниц), Ме [IQR]; баллы            | 84,70 [75,53; 91,12]      | 65,95 [51,52; 78,55]      | <b>&lt; 0,001*</b> |
| Б. Категориальные признаки                |                           |                           |                    |
| Показатели                                | ФК                        |                           | P                  |
|                                           | ФК 1                      | ФК 2                      |                    |
| Пол, абс. (%)                             |                           |                           |                    |
| Женский                                   | 17 (42,5%)                | 15 (35,7%)                | 0,529              |
| Мужской                                   | 23 (57,5%)                | 27 (64,3%)                |                    |
| БА, абс. (%)                              |                           |                           | 0,095              |
| БА-                                       | 13 (32,5%)                | 7 (16,7%)                 |                    |
| БА+                                       | 27 (67,5%)                | 35 (83,3%)                |                    |
| тБА, абс. (%)                             |                           |                           | <b>0,030*</b>      |
| тБА-                                      | 31 (77,5%)                | 23 (54,8%)                |                    |
| тБА+                                      | 9 (22,5%)                 | 19 (45,2%)                |                    |
| лБА, абс. (%)                             |                           |                           | 0,526              |
| ЛБА-                                      | 22 (55,0%)                | 26 (61,9%)                |                    |
| ЛБА+                                      | 18 (45,0%)                | 16 (38,1%)                |                    |
| ХК, абс. (%)                              | 2 (5,0%)                  | 1 (2,4%)                  | 0,611              |
| Аллергический риноконъюнктивит, абс. (%)  | 35 (87,5%)                | 40 (95,2%)                | 0,259              |
| Полипозный риносинусит, абс. (%)          | 2 (5,0%)                  | 5 (11,9%)                 | 0,433              |
| Число сенс I, абс. (%)                    | 0 (0,0%)                  | 1 (2,4%)                  | 1,000              |
| Число сенс II, абс. (%)                   | 5 (12,5%)                 | 2 (4,8%)                  | 0,259              |
| Число сенс III, абс. (%)                  | 11 (27,5%)                | 8 (19,0%)                 | 0,437              |
| Число сенс IV, абс. (%)                   | 15 (37,5%)                | 13 (31,0%)                | 0,532              |
| Число сенс V, абс. (%)                    | 6 (15,0%)                 | 17 (40,5%)                | <b>0,010*</b>      |
| Число сенс нет, абс. (%)                  | 3 (7,5%)                  | 1 (2,4%)                  | 0,353              |
| Наличие сенс, абс. (%)                    | 37 (92,5%)                | 41 (97,6%)                | 0,353              |
| Сенс к Бытовым Аллергенам, абс. (%)       | 33 (82,5%)                | 38 (90,5%)                | 0,344              |
| Сенс к Эпидермальным Аллергенам, абс. (%) | 35 (87,5%)                | 37 (88,1%)                | 1,000              |
| Сенс к Пыльцевым Аллергенам, абс. (%)     | 28 (70,0%)                | 38 (90,5%)                | <b>0,026*</b>      |
| Сенс к плесневым грибкам, абс. (%)        | 19 (47,5%)                | 22 (52,4%)                | 0,659              |
| Пищевая аллергия, абс. (%)                | 18 (45,0%)                | 31 (73,8%)                | 0,008*             |

Продолжение Таблицы 3.16

|                                                                                                               |           |           |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-------|
| Непереносимость НПВП, абс. (%)                                                                                | 0 (0,0%)  | 3 (7,1%)  | 0,241 |
| ГЭРБ, абс. (%)                                                                                                | 7 (17,5%) | 6 (14,3%) | 0,768 |
| Курение, абс. (%)                                                                                             | 7 (17,5%) | 8 (19,0%) | 1,000 |
| Примечание: Ме – медиана; М-средняя; SD – доверительный интервал; IQR - межквартильный размах; n – количество |           |           |       |

При анализе выделенных ФК достоверно определились их фенотипические различия. Пациенты обеих групп относились к зрелому возрасту, но в ФК2 (37 [27,5-45]) больные были старше ( $P \leq 0,038$ ). На этапе инициации ГИБТ по данным основных опросников тяжесть и контроль симптомов был достоверно хуже у пациентов в ФК1, так по анкете DLQI нарушение КЖ при ФК1 соответствовало крайне сильному воздействию, а в случае ФК2 градации «сильное воздействие на КЖ»,  $P \leq 0,001^*$ , согласно показателям РОЕМ 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 точке 0 согласно таблице 3.16), в ФК1 значительно превышал процент BSA в ФК2,  $p < 0,001^*$ . Соответственно, баллы SCORAD были достоверно ( $p \leq 0,001$ ) выше в 1-м ФК (84,70 [75,53; 91,12]). .

В ФК2 (19; 45,2%) сопутствующая тБА встречалась достоверно в 2 раза чаще, чем в ФК1 ( $p < 0,03$ )  $n / \% -^*$ , при этом частота встречаемости сочетание расширенного спектра сенсibilизации, (5 вариантов гиперчувствительности), тоже превалировала во ФК2 (17; 40,5%) ( $P < 0,01$ ). Частота пыльцевой и пищевой сенсibilизации достоверно чаще встречалась у пациентов ФК2 ( $p=0,026$ ).

Далее сравнивались кластерные группы по уровню ответа, (критерии см. глава 2 «Материалы и методы»), в точках контроля, а именно на сроке продолжительности лечения дупилумабом - 1 месяц (1), 6 месяцев (2) и 12 месяцев (3). В таблице 3.17 представлены только достоверно отличающиеся при сравнении ФК показатели валидных опросников в зависимости от сроков лечения дупилумабом в точках мониторинга.

Данные, представленные в таблице 3.17, с высокой достоверностью продемонстрировали, что в точках контроля в ходе терапии дупилумабом показатели тестов в ФК2 значительно чаще соответствовали значениям оптимального ответа. Частичный ответ по SCORAD при продолжительности ГИБТ 6 месяцев встречался чаще в ФК2, а в точке 12 месяцев уступал по частоте встречаемости ФК1. Таким образом, фенотипические признаки второго кластера способствуют лучшему ответу на дупилумаб, чем пациенты первого. Это данные могут быть использованы в клинической практике при выборе пациентов для ГИБТ дупилумабом в стесненных экономических условиях.

Таблица 3.17 — Сравнительная характеристика пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, получающих дупилумаб, в фенотипах в зависимости от уровня ответа по шкалам BSA, DLQI, SCORAD, POEM

| Показатели                  | Категории ответа | ФК (28)    |            | P             |
|-----------------------------|------------------|------------|------------|---------------|
|                             |                  | ФК1        | ФК 2       |               |
| BSA 1 месяц, абс. (%)       | >50%             | 10 (83,3%) | 3 (25,0%)  | <b>0,012*</b> |
|                             | ≤50%             | 2 (16,7%)  | 9 (75,0%)  |               |
| SCORAD 1 месяц абс. (%)     | >50              | 11 (73,3%) | 4 (28,6%)  | <b>0,027*</b> |
|                             | ≤50              | 4 (26,7%)  | 10 (71,4%) |               |
| SCORAD 6 месяцев, абс. (%)  | 0-25             | 1 (3,8%)   | 8 (32,0%)  | <b>0,007*</b> |
|                             | 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%)  | <b>0,027*</b> |
|                             | ≤50              | 15 (57,7%) | 22 (88,0%) |               |
| SCORAD 12 месяцев, абс. (%) | 0-25             | 2 (10,0%)  | 8 (40,0%)  | <b>0,027*</b> |
|                             | 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%)  | <b>0,007*</b> |
|                             | ≤10              | 6 (33,3%)  | 13 (81,2%) |               |

Таким образом, фенотипические признаки ФК2 по сравнению с ФК1 способствовали лучшему ответу на дупилумаб: расширенный спектр сенсibilизации, наличие сопутствующей БА, но первостепенное значение принадлежит менее тяжелой форме кожного процесса, что отражалось в показателях BSA, POEM, DLQI.

#### 3.2.3.4 Динамика уровней биомаркеров IL-31 и CCL17 в сыворотке крови пациентов с тяжелым атопическим дерматитом на фоне терапии дупилумабом

С целью выявления дополнительных маркеров тяжести АД и вероятности клинического ответа на ГИБТ были проведены лабораторные тесты на определение уровней биомаркеров IL-31 и CCL17 группе пациентов, получающих дупилумаб, состоящих из 21 человека, так как размер выборки был обусловлен возможностями проведения тестирования. Представленные лабораторные маркеры оценивались до инициации терапии и через 4 месяца после терапии дупилумабом. В данной когорте представлены молодые пациенты с ранним дебютом АД, высоким уровнем tIgE и ЭозК, тяжелым течением АД по шкалам SCORAD и POEM, плохим дерматологическим КЖ. У большинства пациентов имелись сопутствующие аллергические заболевания; более, чем у половины пациентов не удалось добиться контроля заболевания по шкале SCORAD через 4 месяца терапии дупилумабом. В таблице 3.18 приведены основные количественные и категориальные признаки этой когорты.

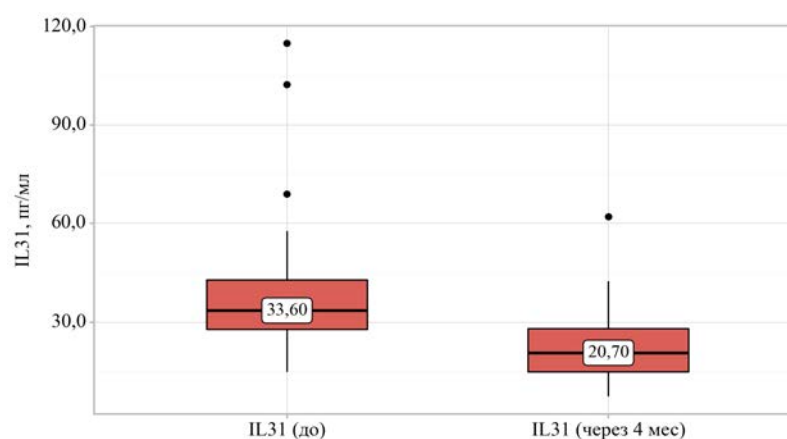
Таблица 3.18 — Характеристики когорты пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, получавших дупилумаб, с мониторингом сывороточных биомаркеров IL-31 и CCL17

| <b>А. Количественные признаки</b>              |                        |                                                   |          |               |             |
|------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------|----------|---------------|-------------|
| <b>Показатели</b>                              | <b>M ± SD /<br/>Me</b> | <b>95% ДИ / Q<sub>1</sub> –<br/>Q<sub>3</sub></b> | <b>n</b> | <b>min</b>    | <b>max</b>  |
| Возраст; лет                                   | 28,00                  | 21,00 – 40,00                                     | 21       | 19,00         | 62,00       |
| ИМТ                                            | 24,49                  | 21,26 – 26,59                                     | 17       | 15,61         | 40,12       |
| Длительность заболевания; лет                  | 28,05 ±<br>14,99       | 21,22 – 34,87                                     | 21       | 3,00          | 62,00       |
| Уровень IL31 (до), Me (пг/мл)                  | 33,60                  | 27,30 – 44,80                                     | 21       | 12,10         | 114,90      |
| Уровень IL31 (через 4 мес), Me (пг/мл)         | 20,70                  | 14,85 – 28,10                                     | 19       | 7,40          | 62,10       |
| Уровень IL31 (дельта), Me (пг/мл)              | 15,10                  | 7,25 – 22,10                                      | 19       | -4,20         | 74,70       |
| Уровень CCL17 (до), Me (пг/мл)                 | 486,00                 | 305,55 – 789,75                                   | 20       | 86,60         | 2623,00     |
| Уровень CCL17 (через 4 мес), Me (пг/мл)        | 145,20                 | 58,45 – 283,00                                    | 19       | 15,00         | 762,00      |
| Уровень CCL17 (дельта), Me (пг/мл)             | 264,30                 | 145,28 – 625,10                                   | 18       | 43,70         | 2230,00     |
| АСТ изначально                                 | 17,50 ± 5,99           | 14,31 – 20,69                                     | 16       | 7,00          | 25,00       |
| ОФВ1 изначально                                | 82,57 ±<br>14,00       | 74,49 – 90,65                                     | 14       | 67,00         | 107,00      |
| EASI исходно                                   | 46,20                  | 33,60 – 64,80                                     | 21       | 5,10          | 339,60      |
| SCORAD исходно                                 | 74,23 ±<br>20,96       | 64,69 – 83,77                                     | 21       | 33,00         | 101,00      |
| IGA исходно                                    | 4,00                   | 3,00 – 4,00                                       | 21       | 2,00          | 4,00        |
| BSA исходно                                    | 90,00                  | 74,00 – 100,00                                    | 15       | 17,00         | 100,00      |
| DLQI исходно                                   | 15,76 ± 8,38           | 11,46 – 20,07                                     | 17       | 4,00          | 30,00       |
| РОЕМ исходно                                   | 17,42 ± 7,44           | 12,69 – 22,14                                     | 12       | 8,00          | 28,00       |
| tIgE исходно, МЕ/мл                            | 2000,00                | 554,00 – 4028,00                                  | 19       | 77,00         | 13009,00    |
| Эозинофилы исходно; 10 <sup>9</sup> /л         | 501,50                 | 258,00 – 1010,00                                  | 20       | 60,00         | 5280,00     |
| <b>Б. Категориальные признаки</b>              |                        |                                                   |          |               |             |
| <b>Показатели</b>                              | <b>Абс.</b>            |                                                   | <b>%</b> | <b>95% ДИ</b> |             |
| Пол                                            | мужской                |                                                   | 14       | 66,7          | 43,0 – 85,4 |
|                                                | женский                |                                                   | 7        | 33,3          | 14,6 – 57,0 |
| Наследственность по аллергическим заболеваниям | 10                     |                                                   | 47,6     | 25,7 – 70,2   |             |
| Бронхиальная астма                             | 15                     |                                                   | 71,4     | 47,8 – 88,7   |             |
| Атопический ринит                              | 17                     |                                                   | 81,0     | 58,1 – 94,6   |             |
| Атопический конъюнктивит                       | 17                     |                                                   | 81,0     | 58,1 – 94,6   |             |
| Хроническая крапивница                         | 2                      |                                                   | 9,5      | 1,2 – 30,4    |             |
| ХПРС                                           | 2                      |                                                   | 9,5      | 1,2 – 30,4    |             |
| Пищевая аллергия                               | 15                     |                                                   | 71,4     | 47,8 – 88,7   |             |
| Лекарственная непереносимость                  | 6                      |                                                   | 30,0     | 11,9 – 54,3   |             |
| Форма АтД                                      | диффузная              |                                                   | 12       | 57,1          | 34,0 – 78,2 |
|                                                | распространенная       |                                                   | 9        | 42,9          | 21,8 – 66,0 |

Продолжение Таблицы 3.18

|                                                                                                                                              |   |      |             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|-------------|
| SCORAD 1 месяц менее 50                                                                                                                      | 6 | 33,3 | 13,3 – 59,0 |
| SCORAD 2 месяц менее 50                                                                                                                      | 7 | 46,7 | 21,3 – 73,4 |
| SCORAD 3 месяц менее 50                                                                                                                      | 5 | 35,7 | 12,8 – 64,9 |
| SCORAD 4 месяц менее 50                                                                                                                      | 7 | 43,8 | 19,8 – 70,1 |
| Примечание: Ме – медиана; М-средняя; SD – доверительный интервал; IQR – межквартильный размах; n – количество; min – минимум; max – максимум |   |      |             |

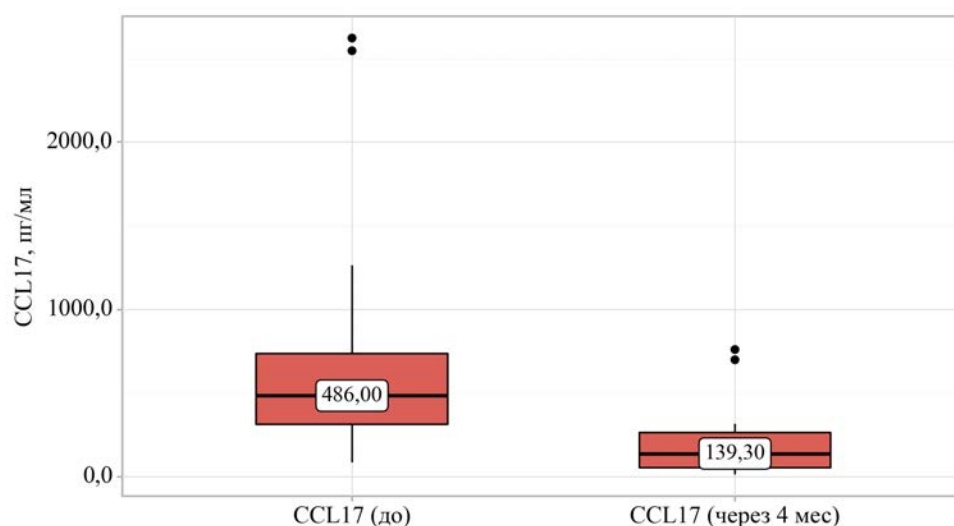
Оба маркера IL-31 и CCL17 продемонстрировали достоверное,  $p < 0,001$ , различие в показателях периода инициации и через 4 месяца терапии дупилумабом. Уровень обоих маркеров, в особенности CCL17, значительно снижался. Схематично динамика снижения биомаркеров представлена на рисунках 3.65–3.66.



| Этапы наблюдения |                                 |                    |                                 | <i>P</i>    |
|------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------------------|-------------|
| IL31 (до)        |                                 | IL31 (через 4 мес) |                                 |             |
| Me               | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | Me                 | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> |             |
| 33,60<br>(n=19)  | 27,85 – 42,95                   | 20,70<br>(n=19)    | 14,85 – 28,10                   | <<br>0,001* |

Рисунок 3.65 — Динамика снижения уровня IL31 до и через 4 месяца после назначения терапии дупилумабом





| Этапы наблюдения |                                 |                     |                                 | <i>P</i> |
|------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|----------|
| CCL17 (до)       |                                 | CCL17 (через 4 мес) |                                 |          |
| Me               | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | Me                  | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> |          |
| 486,00<br>(n=18) | 314,55 – 738,25                 | 139,30<br>(n=18)    | 54,58 – 265,15                  | < 0,001* |

Рисунок 3.66 — Динамика снижения уровня CCL17 до и через 4 месяца после назначения терапии дупилумабом

Далее был проведен анализ зависимости уровней IL31 и CCL17 до и после 4-х месяцев терапии дупилумабом с модифицируемыми и немодифицируемыми признаками пациентов когорты. В таблице 3.19 представлены статистически достоверные корреляции и значимые с клинической точки зрения тенденции.

Таблица 3.19 А,В,С,Д — Взаимосвязь показателей IL31 и CCL17 в крови в период инициации и после четырех месяцев терапии дупилумабом и характеристик пациентов когорты

| <b>А.</b>                             |                         |                         |          |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------|
| Показатели                            | Пол                     |                         | <i>P</i> |
|                                       | Мужской                 | Женский                 |          |
| CCL17 (до) (пг/мл), Me [IQR]          | 600,50 [348,23; 984,75] | 331,80 [154,12; 364,57] | 0,083    |
| CCL17 (через 4 мес) (пг/мл), Me [IQR] | 223,80 [136,15; 301,25] | 66,20 [41,90; 106,40]   | 0,063    |
| <b>В.</b>                             |                         |                         |          |
| Показатели                            | Бронхиальная астма      |                         | <i>P</i> |
|                                       | Наличие                 | Отсутствие              |          |
| IL31 (до) (пг/мл), Me [IQR]           | 28,8 [23,25; 38,4]      | 42,25 [35,12; 49,83]    | 0,087    |
| CCL17 (до) (пг/мл), Me [IQR]          | 354,3 [229,45; 663]     | 746 [590; 1006,]        | 0,061    |
| CCL17 (дельта) (пг/мл), Me [IQR]      | 224,95 [120,45; 386,4]  | 570,4 [419,25; 1067,35] | 0,071    |

Продолжение Таблицы 3.19

| <b>С.</b>                        |                               |                      |          |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------------|----------|
| Показатели                       | ХПРС                          |                      | <i>P</i> |
|                                  | Наличие                       | Отсутствие           |          |
| IL31 (до) (пг/мл), Me [IQR]      | 17,50 [14,80; 20,20]          | 35,20 [28,60; 48,15] | 0,042*   |
| Показатели                       | Пищевая аллергия              |                      | <i>P</i> |
|                                  | Наличие                       | Отсутствие           |          |
| IL31 (дельта) (пг/мл), Me [IQR]  | 8,65 [4,20; 15,33]            | 30,80 [17,80; 46,5]  | 0,016*   |
| <b>Д.</b>                        |                               |                      |          |
| Показатели                       | SCORAD через 1 месяц менее 50 |                      | <i>P</i> |
|                                  | Наличие                       | Отсутствие           |          |
| IL31 (до) (пг/мл), Me [IQR]      | 26,20 [23,07; 29,78]          | 37,70 [32,3; 46,47]  | 0,025*   |
| CCL17 (до) (пг/мл), Me [IQR]     | 319,80 [200,78; 358,57]       | 611 [378,15; 876]    | 0,044*   |
| CCL17 (дельта) (пг/мл), Me [IQR] | 207,50 [133,72; 233,43]       | 461 [303,6; 693,8]   | 0,045*   |

В случаях наличия коморбидности по ХПРС и/или пищевой аллергии отмечен достоверно более низкий уровень IL31 до назначения терапии дупилумабом по сравнению с пациентами, не имеющими этих сопутствующих патологий.

У пациентов со значением индекса SCORAD менее 50 баллов через месяц терапии показатели IL31 и CCL17 в крови были достоверно ниже, чем у пациентов с уровнем SCORAD 51 балл и больше, причем снижение уровня CCL17 было двукратным.

Недостоверные, но весьма заметные тенденции были следующими:

- значительно более низкий уровень CCL17 у женщин по сравнению с мужчинами как до, так и через 4 месяца терапии Дупилумабом;

- пациенты с БА имели более низкий уровень IL31 и CCL17 в крови, чем пациенты не имеющие БА.

Данные феномены требуют проведения дальнейших исследований на расширенном контингенте больных тяжелым АтД, получающих ГИБТ.

### **3.2.4 Применение сочетания Анти-IgE и Анти IL-4Ra биологической терапии у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, имеющих нежелательные явления на терапию дупилумабом**

При применении дупилумаба, несмотря на хорошую переносимость, по данным клинических исследований и публикаций отмечен ряд нежелательных явлений (НЯ). Наиболее часто встречающиеся НЯ, зарегистрированные при терапии дупилумабом тяжелого АтД, являются поражения глаз в виде конъюнктивита, кератита, блефарита и дерматита в области головы и шеи [67, 312, 253].

В данном исследовании в первичной когорте зарегистрировано 4 пациента, у которых развились НЯ (конъюнктивит, дерматит головы и шеи) на фоне терапии дупилумабом. В таблице 3.20 отражены основные характеристики пациентов с зарегистрированными НЯ. В следующей таблице 3.21 описаны результаты мониторинга по данным инструментального тестирования. Особенностью лечебной тактики по преодолению последствий НЯ у этих 4-х пациентов явилось применение комбинированной Анти-IgE и Анти-т IL-4Rα биологической терапии (дупилумаб + омализумаб). Подробное описание каждого клинического случая помещены в разделе 3.2.6.1. после вышеуказанных таблиц.

Таблица 3.20 — Характеристики пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, имеющие нежелательные явления на терапию дупилумабом

| Признак                                                | Пациент 1 | Пациент 2 | Пациент 3 | Пациент 4 |
|--------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Пол                                                    | М         | М         | Ж         | М         |
| Возраст                                                | 40        | 23        | 39        | 24        |
| Th-2 коморбидность                                     | БА, АРК   | БА, АРК   | БА, АРК   | БА, АРК   |
| Эозинофилы крови кл/мкл инициация Дупилумаба           | 950       | 30        | 1040      | 1720      |
| Эозинофилы крови кл/мкл инициация Омализумаба          | 1940      | 10        | 710       | 890       |
| Общий IgE (kUA/L), инициация Омализумаба               | 2694      | 860       | 98        | 2029      |
| Вес пациента в кг, инициация Омализумаба               | 86        | 77        | 58        | 67        |
| <b>Общий IgE <i>Malassezia sympodialis</i> (kUA/L)</b> |           |           |           |           |
| Mala s 5                                               | ≤0.10     | 8.44      | ≤0.10     | ≤0.10     |
| Mala s 6                                               | 2.61      | 2.45      | 3.87      | ≤0.10     |
| Mala s 11                                              | 0.56      | 28.08     | ≤0.10     | 42.04     |
| Примечание: kUA/L - Единицы *IgE - ALEX2® Allergy Test |           |           |           |           |

Таблица 3.21 — Результаты валидных опросников пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, имеющие нежелательные явления на терапию Дупилумабом

| Данные                             | Клинический случай 1 | Клинический случай 2 | Клинический случай 3 | Клинический случай 4 |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Дата инициации терапии Дупилумабом | Март 2023            | Декабрь 2020         | Июнь 2021            | Март 2023            |
| SCORAD 0                           | 82.8                 | 83                   | 68.2                 | 85.6                 |
| BSA0                               | 69                   | 100                  | 42                   | 98                   |
| Данные                             | Клинический случай 1 | Клинический случай 2 | Клинический случай 3 | Клинический случай 4 |
| POEM 0                             | 16                   | 27                   | 14                   | 23                   |
| DQLI0                              | 12                   | 24                   | 10                   | 20                   |

Продолжение Таблицы 3.21

| НЯ вызванное<br>Дупилумабом:                                                          |                                   |                                              |                   |                   |                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------------------|
|                                                                                       | Конъюнктивит                      | Через 3<br>месяца после<br>начала<br>терапии | В ходе<br>лечения | Не было           | Через 2<br>недели после<br>начала<br>лечения |
|                                                                                       | Дерматит<br>области лица<br>и шеи | Не было                                      |                   | В ходе<br>лечения | Через 1 месяц<br>после начала<br>лечения     |
| Временной отрезок от<br>инициации Дупилумаба до<br>добавления Омализумаба<br>(месяцы) |                                   | 6 месяцев                                    | 28 месяцев        | 19 месяцев        | 1 месяц                                      |
| SCORAD на момент<br>инициации Омализумаба                                             |                                   | 45                                           | 37.4              | 34.2              | 79                                           |
| BSA на момент инициации<br>Омализумаба                                                |                                   | 20                                           | 27                | 21                | 91                                           |
| РОЕМ на момент<br>инициации Омализумаба                                               |                                   | 11                                           | 12                | 4                 | 24                                           |
| DQLI на момент<br>инициации Омализумаба                                               |                                   | 8                                            | 10                | 2                 | 21                                           |
| Доза и кратность<br>Омализумаба                                                       |                                   | 300 мг в<br>месяц                            | 300 мг в<br>месяц | 300 мг в<br>месяц | 300 мг в<br>месяц                            |

### 3.2.4.1 Клинические примеры применения сочетания Анти-IgE и Анти-т IL-4Rα биологической терапии у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом

**Клинический случай 1.** Пациент I, мужчина, 40 лет, обратился к аллергологу-иммунологу в марте 2023 года с жалобами на кожные высыпания, сопровождающиеся сильным зудом, периодическую одышку, АРК после контакта с причинно-значимыми аллергенами.

С раннего детства пациент отмечает зудящие высыпания. В детстве появление симптомов АРК было связано с периодом цветения растений и при контакте с шерстью животных; обострения дерматита развивались при употреблении некоторых видов мяса, орехов, куриных яиц; отек в области рта при употреблении рыбы и морепродуктов. Диагноз АтД был верифицирован дерматологами, были назначены топические ГКС, имевшие положительный эффект. В 35 лет стрессовая ситуация спровоцировала выраженное обострение генерализованных высыпаний с болезненным зудом. Для облегчения состояния были назначены сГКС, фототерапия и плазмаферез, давшие кратковременный положительный эффект. В последующем к аллергологу не обращался, не обследовался и лечил симптомы антигистаминными препаратами.

Из анамнеза стало известно, что с 7-ми лет пациент впервые отметил приступы одышки с хрипами, свистом в груди и сухим пароксизмальным кашлем, которые провоцировались физической нагрузкой и наступлением сезона опыления. Пульмонолог выставил диагноз БА. В качестве базисной терапии были назначены различные ИГКС.

В настоящее время используется ингалятор будесонид/формотерол 160/4,5 по 2 вдоха 2 раза в день и тиотропия бромид 5 мкг в день, а также 5–7 раз в неделю – КДБА. Молекулярная диагностика аллергического компонента с помощью аллерготеста ALEX2® выявила сенсibilизацию к бытовым (клещи домашней пыли и амбарные клещи), эпидермальным (собака, кошка, мышь, кролик, крыса, лошадь), грибковым (*Malassezia*, *Alternaria*), пыльцевым (пыльца деревьев, злаков и сорняков) и многим пищевым (включая рыбу и морепродукты) аллергенам, (таблица 3.20, рисунок 3.67).

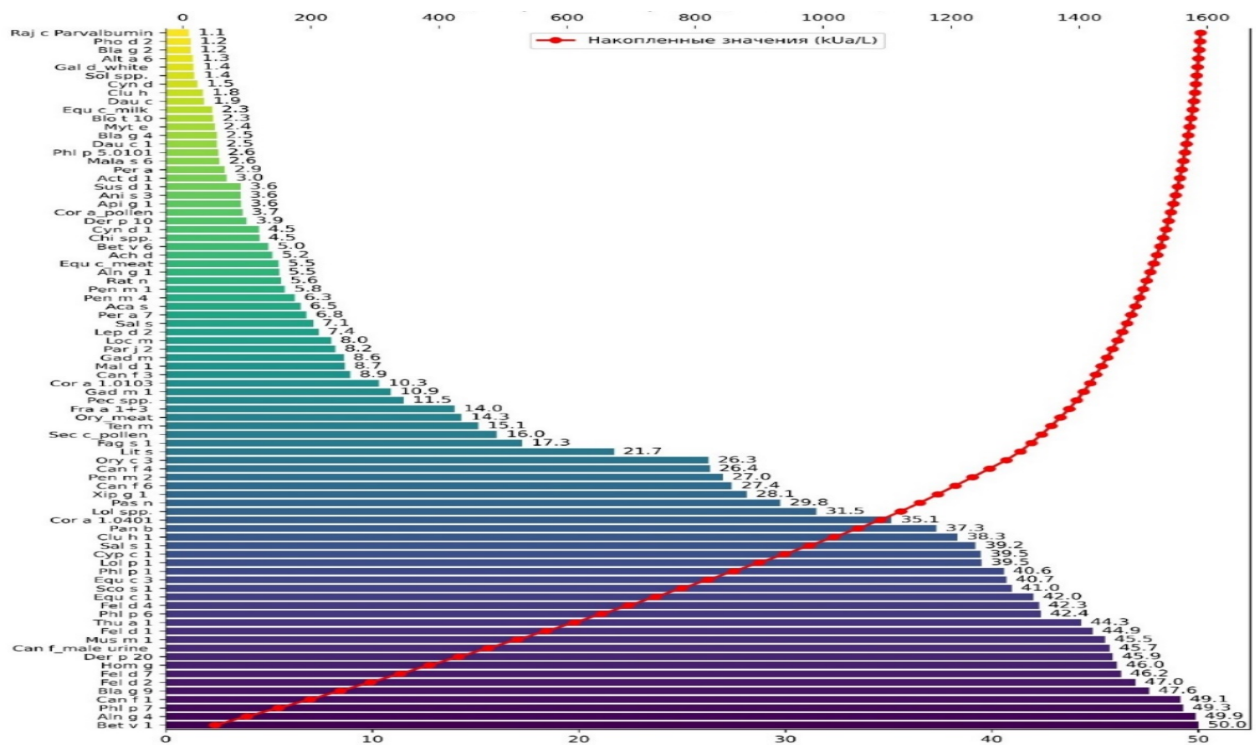


Рисунок 3.67 — Диаграмма Парето спектра сенсibilизации клинического случая 1

После начала лечения дупилумабом состояние кожи оценивалось по индексу SCORAD, BSA, POEM, DQLI, данные отражены в таблице 3.21 оценивалась по АСТ, 16 баллов; АСQ5, 4 балла; опроснику AQLQ, 97 баллов, что соответствует неконтролируемой БА со значительно сниженным уровнем КЖ.

ГИБТ стартовала с однократной инъекции 600 мг дупилумаба п/к, затем по 300 мг п/к 1 раз в 2 недели. В течение 6 месяцев после начала терапии наблюдался положительный ответ: постепенная регрессия высыпаний на туловище и конечностях, уменьшение зуда, отсутствие приступов БА. Необходимости в терапии КДБА или сГКС отсутствовала. Сохранялась сухость

кожи. Однако через 4 месяца после начала приема дупилумаба развился конъюнктивит, который сохранялся без эффекта от назначенной офтальмологом терапии, топических антигистаминных препаратов и топических ГКС, (рисунок 3.68).

После 6 месяцев лечения дупилумабом врачебная комиссия добавила 300 мг омализумаба в месяц. Дозу препарата подбирали независимо от уровня tIgE и массы тела пациента, основываясь на ограниченных данных и положительном опыте других исследований (таблица 3.21) [88, 601, 347]. Анти-IgE терапия разрешила конъюнктивит после 2 месяцев лечения омализумабом. (рисунок 3.68).

#### Пациент 1. 40 лет

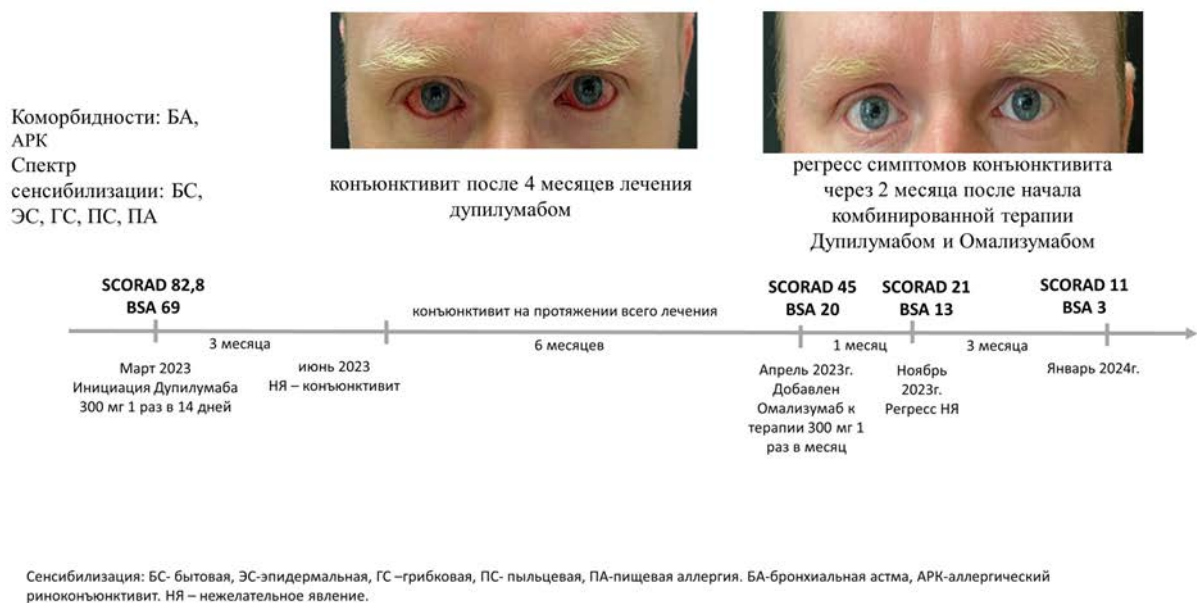


Рисунок 3.68 — Клинический случай 1, шкала, фото

**Клинический случай 2.** Пациент Т., мужчина, 23 года, с преобладающими жалобами на кожные высыпания, сопровождающиеся болезненным зудом, эпизодические приступы БА и АРК при контакте с аллергенами.

Пациент страдает АтД с раннего детства, наблюдался у аллерголога и дерматолога, ремиссии не наблюдалось. С начала 2020 года отмечает прогрессирующее ухудшение состояния, распространение высыпаний по всей коже, болезненный кожный зуд. Пациент применял топические ГКС (бетаметазон), ингибиторы кальциневрина в области лица (пимекролимус), эмоленды, эффект был кратковременным. Перед началом приема ГИБТ был проведен 14-дневный курс ГКС (дексаметазон 16 мг/сут).

С детства пациент страдает АРК при контакте с домашней пылью, шерстью животных, пылью сезонных аллергенов (в апреле-сентябре), а также в сырых и влажных помещениях.

Отмечает зуд в полости рта и обострение дерматита при употреблении картофеля, томатов, бананов, орехов и косточковых фруктов. Употребление рыбы вызывает бронхоспазм.

С 2002 года диагностирована БА, терапия включала сальметерол/флутиказон 25/250 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день, при сохраняющейся необходимости использования КДБА до 1–2 раз в день. При обследовании перед назначением ГИБТ были обнаружены ЭозК до 580 клеток/мл, tIgE более 2000 МЕ/мл, превышающий титруемый диапазон. Функциональный параметр -FEV1 составил 81% (4,14 л).

Молекулярная аллергокомпонентная диагностика с использованием аллергочипа ALEX2 выявила сенсibilизацию к бытовым (клещи домашней пыли, амбарные клещи), эпидермальным (собака, кошка, хомяк, лошадь), грибковым (*Malassezia*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*), пыльцевым (пыльца деревьев и сорняков), пищевым (морепродукты, орехи, яблоки, клубника) и ядам перепончатокрылых (муравей, таракан) аллергенам (таблица. 3.20, рисунок 3.69).

До начала приема дупилумаба была проведена комплексная оценка течения АтД и БА (таблица 3.20). По показателям АСТ - 8 баллов и АСQ5 - 2,8 балла был определен плохой контроль БА на фоне снижения уровня КЖ по AQLQ. На старте ГИБТ пациент получил однократную инъекцию 600 мг дупилумаба п/вк затем по 300 мг п/к один раз в 2 недели. Через 6 месяцев терапии был отмечен положительный ответ, включая постепенную регрессию сыпи, отсутствие приступов БА, отсутствие необходимости в симптоматической терапии БА или сГКС. Общий IgE снизился до 860 МЕ/мл, а ЭозК - до 290 клеток/мкл.

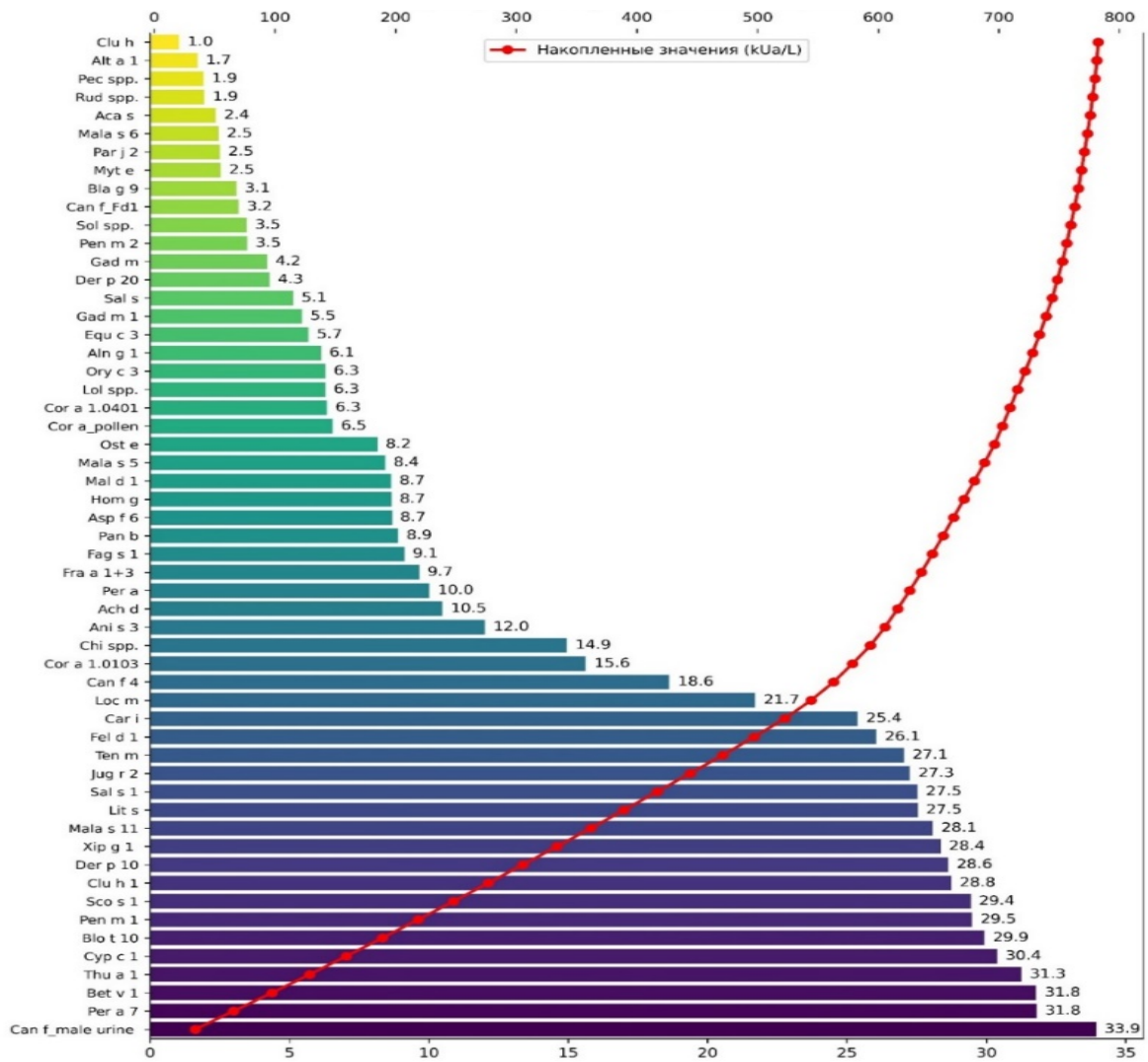


Рисунок 3.69 — Диаграмма Парето спектра сенсibilизации клинического случая 2

Через два месяца после начала терапии развился конъюнктивит, который был временно купирован ГКС в глазных каплях, (рисунок 3.70). Кроме того, на протяжении всего курса лечения сохранялись высыпания на лице и шее, (рисунок 3.70).

После 28 месяцев лечения дупилумабом медицинская комиссия добавила 300 мг омализумаба подкожно в месяц. Доза препарата подбиралась вне зависимости от уровня tIgE и массы тела пациента, основываясь на ограниченных данных и положительном опыте других исследований (таблица 3.21). [88, 601, 347, 428, 674].

Комбинированная терапия через месяц после начала приема омализумаба полностью разрешила конъюнктивит и привела к регрессу высыпаний на лице, (рисунок 3.70).





Рисунок 3.70 — Клинический случай 2, хронология событий, фото

**Клинический случай 3.** Пациентка Г., женщина, 39 лет, обратилась к аллергологу с основными жалобами на высыпания на туловище, конечностях, лице и шее с интенсивным зудом, кроме того, больная жаловалась на нерегулярные приступы одышки и явления АРК при контакте с аллергенами.

С раннего детства наблюдалась у аллерголога и дерматолога по поводу АтД, а между 20 и 25 годами отмечалась ремиссия АтД, но после беременности возник рецидив. Пациентка регулярно использовала эмоленты и топические ГКС без эффекта. В детстве АРК развивался при контакте с домашней пылью, шерстью животных, пылью сезонных аллергенов (в апреле-мае), а также в период таяния снега. Курс сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (slASIT) аллергеном березы в течение 3 лет обеспечил хороший эффект за счет уменьшения симптомов в сезон пыления и применения антигистаминных препаратов по мере необходимости. В 6 лет была диагностирована БА. В течение последних 5 лет в качестве базисной терапии использовался ингалятор сальметерол/флутиказон 50/250 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день, с необходимостью применения КДБА до 1-2 раз в неделю.

До инициации лечения дупилумабом при обследовании уровень ЭозК составлял 1040 клеток/мл, а tIgE до 3836 МЕ/мл. Спирометрия не выявила функциональных нарушений вентиляции легких. Оксид азота в выдыхаемом воздухе составлял 22 ppb.

Молекулярная аллергокомпонентная диагностика с использованием алергочипа ALEX2 выявила сенсibilизацию к эпидермальным (собака, кошка, мышь, крыса, кролик, лошадь), грибковым (*Malassezia sympodialis*, *Alternaria alternata*), пыльцевым (пыльца деревьев, злаков и

сорняков) и пищевым (арахис, яблоко, картофель, лесной орех, яичный белок и желток) аллергенам (таблица 3.20, рисунок 3.71).

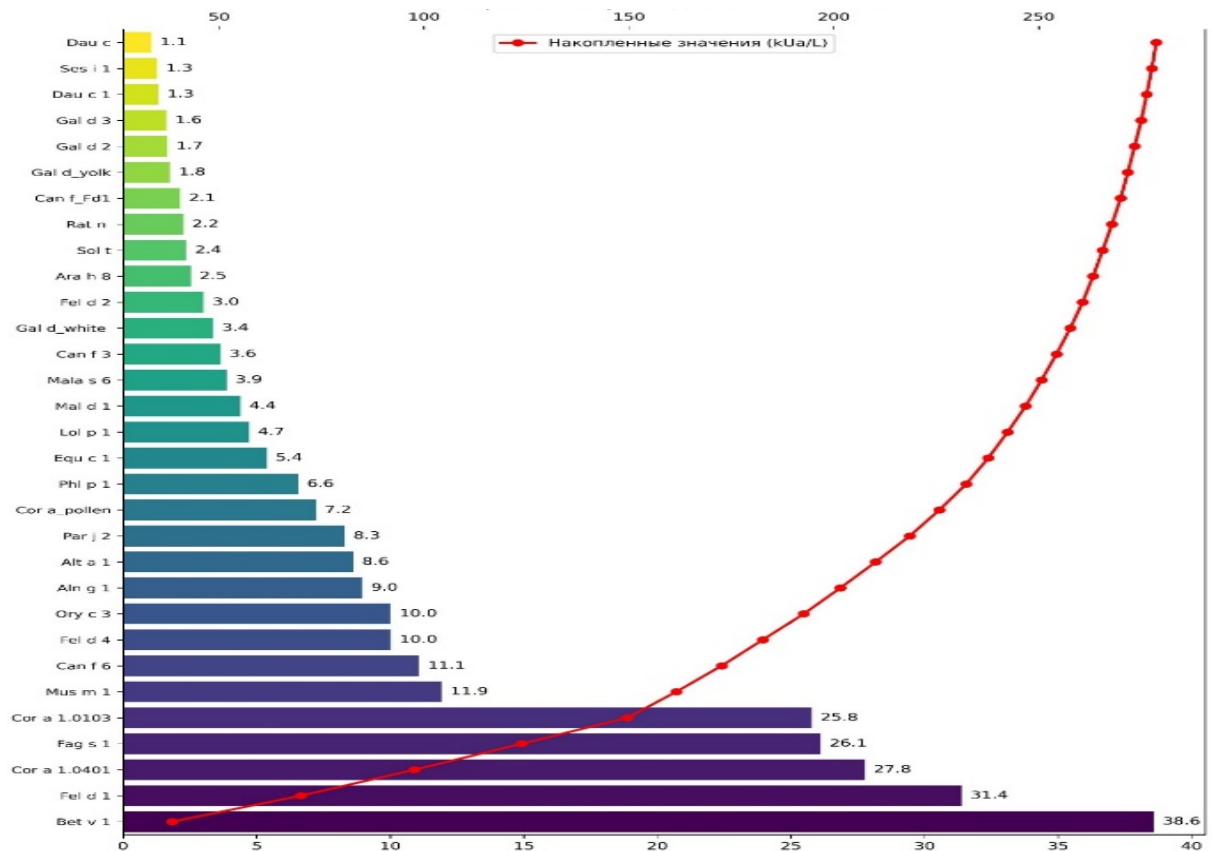


Рисунок 3.71 — Диаграмма Парето спектра сенсibilизации клинического случая 3

На момент начала терапии дупилумаба комплексная оценка контроля БА и КЖ (таблица 3.21), включала следующие показатели: АСТ - 23 балла; ACQ5 - 2 балла; что соответствует частично контролируемой БА со сниженным КЖ.

Была начата терапия 300 мг дупилумаба подкожно 1 раз в 2 недели; положительный ответ наблюдался в течение 6 месяцев, с постепенным регрессом высыпаний, уменьшением сухости кожи и зуда, отсутствием приступов БА и отсутствием необходимости в сГКС. Кроме того, tIgE снизился до 706 МЕ/мл, а эозинофилы крови - до 760 клеток/мкл. Однако высыпания на лице сохранялись в течение всего курса лечения, (рисунок 3.72).

После 19 месяцев лечения дупилумабом медицинская комиссия добавила 300 мг омализумаба подкожно в месяц. (Приложение 1).

Через два месяца после начала приема омализумаба комбинированная терапия привела к регрессу высыпаний в области лица, см. рисунок 3.72.



Рисунок 3.72 — Клинический случай 3, шкала, фото

**Клинический случай 4.** Пациент Т., мужчина, 24 года, обратился к аллергологу с жалобами на генерализованные высыпания на коже, изнуряющий зуд, мешающий ночному сну, приступы удушья и АРК при контакте с причинно-значимыми аллергенами.

С раннего детства пациент наблюдался у аллерголога и дерматолога по поводу АтД, В случае обострения проводились курсы сГКС с кратковременным эффектом. Пациент постоянно использовал эмоленды и топические ГКС.

С детства диагностирован АРК, развивающийся при контакте с домашней пылью, шерстью животных, пылью сезонных аллергенов (в апреле-сентябре). Ангioneвротический отек лица и гортани развивался при употреблении гречневой крупы и орехов.

В 2019 году для лечения тяжелого непрерывно рецидивирующего АтД был назначен метотрексат по 15 мг 1 раз в неделю. Шесть месяцев терапии дали положительный эффект. Однако терапия была прекращена из-за побочных явлений, (тошнота, боли в животе).

В мае 2020 года было начато лечение дупилумабом. Пациент инициально получил однократную инъекцию 600 мг дупилумаба п/к, затем по 300 мг п/к один раз в 2 недели. Однако в декабре 2021 года терапия была прекращена из-за рецидивирующего острого маргинального кератита. Лечение проводилось по назначению офтальмолога безрезультатно. Дупилумаб вызывал выраженную, стойкую гиперемию и шелушение кожи лица и шеи, без ответа на местную терапию ингибиторами кальциневрина.

В начале 2022 года в результате острого бронхита появились дистантные хрипы и приступы удушья; пульмонологом была верифицирована БА. Текущая фоновая терапия состояла из беклометазон/формотерола 100/6 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день, без использования КДБА. С апреля 2022 года пациентке назначили 15 мг/сут упадацитиниба, эффект от терапии был

неполным. В июне 2022 года доза была увеличена до 30 мг/сут, что привело к полному регрессу кожных высыпаний. В декабре 2022 года пациент был срочно госпитализирован в инфекционный стационар с герпетиформной экземой Капоши, осложненной пиодермией. Прием упадацитиниба был прекращен. Системная и местная антибиотикотерапия, сГКС-терапия, системная и местная противовирусная терапия, симптоматическая терапия дали положительный эффект.

После этого ГИБТ не назначалась, заболевание прогрессивно ухудшалось, появились генерализованные высыпания и нестерпимый кожный зуд. Пациент безрезультатно использовал сГКС и Н1АГП местного действия.

При обследовании перед назначением ГИБТ определено повышение ЭозК 1720 кл/мкл и общего IgE до 8895 МЕ/мл. Спирометрия не выявила нарушений вентиляции, тест с бронхолитиком был отрицательным. Оксид азота в выдыхаемом воздухе достигал 18 ppb.

Молекулярная аллергокомпонентная диагностика с использованием аллергочипа ALEX2 выявила сенсibilизацию к пыльце (деревьев, злаков и сорняков), эпидермальным (собака, кошка, кролик, мышь, крыса), грибковым (*Malassezia*, пекарские дрожжи, *Aspergillus fumigatus*) и пищевым (чечевица, гречка, киви, яблоко, персик, сельдерей, морковь, картофель, орехи, кунжут, яйцо, рыба, мясо животных) аллергенам, (таблица 3.20, рисунок 3.73).

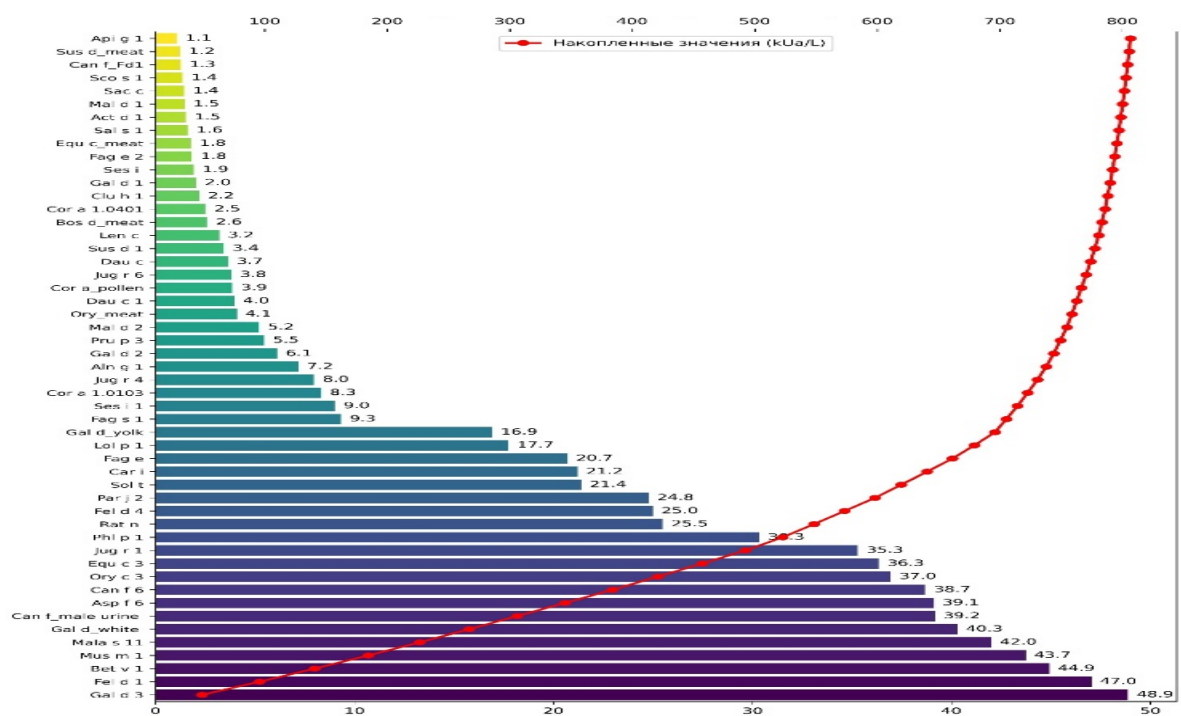


Рисунок 3.73 — Диаграмма Парето спектра сенсibilизации клинического случае 4

По комплексной оценке, течение АтД было тяжелым, с диффузной атопической экземой и значительно сниженным КЖ (таблица 3.21); БА контролировалась без ухудшения КЖ: АСТ - 20 баллов, АСQ5 - 0,8 балла. В марте 2023 года таргетная терапия дупилумабом была возобновлена

в начальной дозе 600 мг подкожно однократно, затем 300 мг однократно каждые 2 недели. Через месяц после начала терапии высыпания постепенно регрессировали, уменьшился зуд, улучшились показатели КЖ; однако через 2 недели после начала лечения дупилумабом видимое улучшение кожного процесса сопровождалось развитием конъюнктивита, резистентного к терапии, назначенной офтальмологом (топические антигистаминные препараты и ГКС). Через месяц после начала терапии развился выраженный дерматит на лице, рисунок 3.73.

В апреле 2023 года медицинская комиссия добавила 300 мг омализумаба подкожно 1 месяц. Доза препарата подбиралась вне зависимости от уровня общего tIgE и массы тела пациента, основываясь на ограниченных данных и положительном опыте других исследований [88, 601, 347] (таблица 3.21). Комбинированная терапия через месяц после начала приема омализумаба полностью разрешила конъюнктивит и уменьшила высыпания на лице, (рисунок 3.74. 4С). (Шкала для клинического случая 4).



Рисунок 3.74 — Клинический случай 4, шкала, фото

Таким образом, тяжесть НЯ при лечении дупилумабом может привести к прекращению терапии и потере контроля АтД. Расширяя показания к ГИБТ и комбинируя препараты, будет возможно контролировать заболевание, устойчивое к одному моноклональному антителу, и справиться с прогнозируемыми побочными эффектами при применении дупилумаба по показанию - тАтД. В нашем исследовании период наблюдения на комбинированной терапии составил 6 месяцев.

### 3.3 Характеристика когорт пациентов с тяжелой хронической крапивницей и анализ результатов генно-инженерной биологической терапии

#### 3.3.1 Фенотипические характеристики пациентов общей когорты

Общую когорту тяжелой ХСК составили 146 пациентов, которым была показана биологическая анти- IgE терапия. Вся группа больных с 2018 года наблюдались в Московском городском научно-практическом центре аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ». С первого дня терапии пациенты получали непрерывно один и тот же БП моноклональных антител, нацеленный на циркулирующий tIgE: 53 пациента получали омализумаб (Генолар\*), а 75 пациентов – омализумаб (Ксолар\*), лигелизумабом лечились 18 пациентов. Общие характеристики когорты пациентов с тяжелой формой ХСК представлены в таблице 3.22 и соответствуют инициальному периоду ГИБТ.

Таблица 3.22 — Общие характеристики пациентов с хронической спонтанной крапивницей, резистентных к АГЛС (эскалационное дозирование)

| Признак                                                             | Значения: n=146 (%) или Me (IQR) |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Пол</b>                                                          |                                  |
| Женский                                                             | 115 (79%)                        |
| Мужской                                                             | 31 (21%)                         |
| Возраст; лет                                                        | 45 (33-56)                       |
| ИМТ                                                                 | 25 (22-30)                       |
| <b>Обострения крапивницы</b>                                        |                                  |
| Эпизодически                                                        | 50 (38%)                         |
| Непрерывные                                                         | 80 (62%)                         |
| Длительность заболевания (стаж ХСК в месяцах)                       | 23 (11-57)                       |
| <b>Ангиоотеки</b>                                                   | 121/146 (83%)                    |
| <b>локализация</b>                                                  | 18/121 (15%)                     |
| Гортань                                                             | 68 /121 (56%)                    |
| Лицо, губы                                                          | 28 /121 (23%)                    |
| Кисти/стопы                                                         | 6 / 121 (5%)                     |
| Гортань +область головы (без периферических)                        | 10/ 121 (8%)                     |
| Гортань +область головы + периферические отеки                      |                                  |
| <b>Наличие индуцированной крапивницы</b>                            | 53/146 (36%)                     |
| <b>тип индуцированной крапивницы</b>                                | 40/ 53 (75%)                     |
| Замедленная от давления                                             | 12 / 53 (23%)                    |
| Дермографическая                                                    | 5/ 53 (9%)                       |
| Холодовая                                                           | 5/ 53 (9%)                       |
| Холинергическая                                                     | 33 / 36 (92%)                    |
| <b>Развитие индуцированной крапивницы по отношению к спонтанной</b> | 3/ 36 (8%)                       |
| -одновременно                                                       |                                  |
| -позже                                                              |                                  |

Продолжение Таблицы 3.22

| Признак                                                                                                                                                                                                                                                | Значения: n=146 (%) или Me (IQR) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Аутоиммунные заболевания</b>                                                                                                                                                                                                                        | 35 / 146 (24%)                   |
| Аутоиммунный тиреоидит                                                                                                                                                                                                                                 | 30 / 35 (86%)                    |
| Витилиго                                                                                                                                                                                                                                               | 3 / 35 (9%)                      |
| Псориаз                                                                                                                                                                                                                                                | 2 / 35 (6%)                      |
| СД 1 типа                                                                                                                                                                                                                                              | 3 / 35 (9%)                      |
| Аутоиммунный гастрит                                                                                                                                                                                                                                   | 3 / 35 (9%)                      |
| Болезнь Крона                                                                                                                                                                                                                                          | 1 / 35 (3%)                      |
| Рассеянный склероз                                                                                                                                                                                                                                     | 1 / 35 (3%)                      |
| 2 и более АИЗ                                                                                                                                                                                                                                          | 4 / 35 (11%)                     |
| <b>Т-2 ассоциированные заболевания</b>                                                                                                                                                                                                                 | 23 / 146 (16%)                   |
| Бронхиальная астма                                                                                                                                                                                                                                     | 6 / 146 (4%)                     |
| Аллергический риноконъюнктивит                                                                                                                                                                                                                         | 14 / 146 (10%)                   |
| Атопический дерматит                                                                                                                                                                                                                                   | 1 / 146 (1%)                     |
| Хронический полипозный риносинусит                                                                                                                                                                                                                     | 1 / 146 (1%)                     |
| Бронхиальная астма + НПВП-непереносимость                                                                                                                                                                                                              | 3 / 146 (2%)                     |
| <b>Иное</b>                                                                                                                                                                                                                                            |                                  |
| НПВП - непереносимость                                                                                                                                                                                                                                 | 26 / 146 (18%)                   |
| Курение                                                                                                                                                                                                                                                | 15 / 146 (10%)                   |
| Терапия сГКС в анамнезе                                                                                                                                                                                                                                | 32 / 146 (22%)                   |
| <b>Иные сопутствующие заболевания</b>                                                                                                                                                                                                                  |                                  |
| Гипертоническая болезнь                                                                                                                                                                                                                                | 11 / 146 (8%)                    |
| Сахарный диабет 2 типа                                                                                                                                                                                                                                 | 9 / 146 (6%)                     |
| Ожирение                                                                                                                                                                                                                                               | 33 / 146 (23%)                   |
| Заболевания ЖКТ                                                                                                                                                                                                                                        | 25 / 146 (17%)                   |
| <b>Модифицируемые динамические признаки / (ME/TQR)</b>                                                                                                                                                                                                 |                                  |
| UAS7 исходно; баллов                                                                                                                                                                                                                                   | 29 (22-37)                       |
| UCT исходно; баллов                                                                                                                                                                                                                                    | 4 (3-7)                          |
| DLQI исходно; баллов                                                                                                                                                                                                                                   | 13 (9-17)                        |
| AAS7 исходно; баллов                                                                                                                                                                                                                                   | 11 (0-33)                        |
| <b>Лабораторные маркеры</b>                                                                                                                                                                                                                            | 112 (35-221)                     |
| tIgE в сыворотке исходно; МЕ\мл                                                                                                                                                                                                                        | 105 (50-200)                     |
| Эозинофилы крови исходно; 10 <sup>9</sup> /л                                                                                                                                                                                                           | 10 (0-40)                        |
| Базофилы исходно; 10 <sup>9</sup> /л                                                                                                                                                                                                                   |                                  |
| Примечание. Количественные данные представлены медианой (ME) и межквартильным размахом (IQR). Качественные признаки представлены количеством в когорте (n) и долей в %-ом выражении. Критерием терапии сГКС в анамнезе является курс сГКС более 7 дней |                                  |

В когорте пациентов с ХСК преобладали женщины среднего возраста с клинически тяжелым течением крапивницы (62%) и высокой частотой встречаемости ангиоотеков в 83% случаев. Стартовое значение UAS7 соответствовало тяжелой степени активности ХСК (29 [22-37]). Баллы UCT до начала ГИБТ свидетельствовали о неконтролируемом течении заболевания, (4 [3-7]). Данные опросника DLQI демонстрировали интенсивное отрицательное влияние ХСК на

уровень КЖ пациентов. При этом, при многократном появлении отеков в анамнезе по баллам AAS7 выраженность ангиоотечков соответствовала умеренной степени, максимальное значение баллов составляло 33 из 105 возможных. Ангиоотеки, один из важнейших предикторов тяжелого течения ХСК [522, 125], отмечены в 83% случаев общей когорты ГИБТ, у 121 пациента. Наличие отека гортани, жизнеугрожающей локализации, сочетание отека гортани с отеком области головы и/или другими периферическими участками тела, определялись в общей сложности в 28% случаев, у 34 пациентов.

ХиндК была верифицирована у трети пациентов, возникая одновременно с ХСК, прочие Т-2 коморбидные состояния наблюдались у каждого шестого пациента, а сопутствующие состояния и хронические заболевания у каждого четвертого пациента. В группе пациентов с сопутствующей ХиндК преобладала замедленная крапивница с формой от давления, (36%)-форма, которая занимает лидирующие позиции в фенотипе с низким ответом на Н1АГП, на втором месте по частоте встречаемости зафиксирован дермографический вариант ХиндК, (23%).

Спектр сопутствующей патологии в описываемой когорте прежде всего был представлен АИЗ у 24% пациентов, (35 из 146 случаев), причем 30 из 35 больных имели аутоиммунный тиреоидит, у четверых диагностировано сочетание двух и более аутоиммунных заболеваний. Реже, чем аутоиммунные состояния, наблюдались нозологии, определяющие Т-2 коморбидность, (16%). В этой группе традиционно по частоте лидировал АРК, что составляло 14 из 23 пациентов с Т-2 ассоциированными заболеваниями.

Из группы трудно-модифицируемых патологических состояний, отмеченных в более чем 10% случаев от общей когорты, встречались следующие: НПВП – непереносимость у 18% пациентов вне зависимости от механизма, но проявления всегда включали кожные симптомы, ожирение – 23%, заболевания ЖКТ – 17%.

В процессе анализа иерархической структуры когорты с применением метода агломеративной кластеризации были определены наиболее часто встречающиеся четыре «типовых портрета» пациентов с ХСК. На рисунке 3.75 показано распределение пациентов по 4-ем доминирующим кластерам.



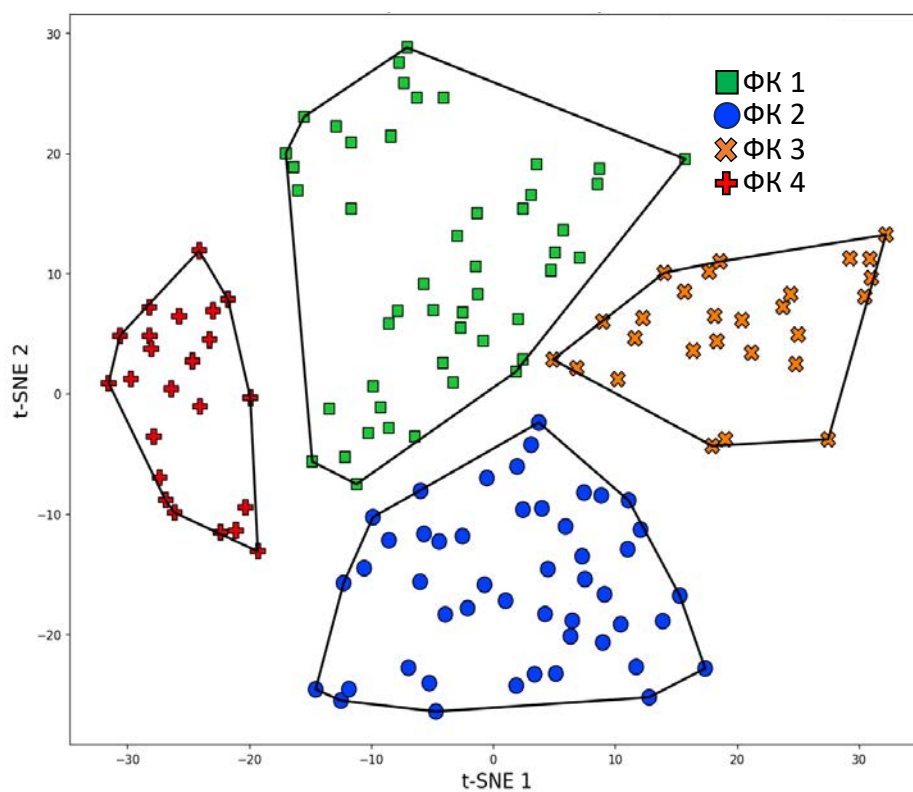


Рисунок 3.75 — Распределение типовых фенотипов в основной первичной когорте пациентов с ХСК, кандидатов на ГИБТ (n = 146)

В таблицах 3.23–3.24 последовательно отражены характеристики пациентов по фенотипическим кластерам и проведено их сравнение.

Таблица 3.23 — Описательная статистика категориальных признаков портретов – фенотипов пациентов с ХСК, резистентных к терапии АГЛС в эскалационном режиме и являющихся кандидатами для назначения биологической терапии. Показатели количественных переменных

| Показатели                                                           | Фенотипы крапивницы |               |              |                | p                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------|--------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                      | ФК 1                | ФК 2          | ФК 3         | ФК 4           |                                                                                                                                                                                                                                    |
| ИМТ, Ме [IQR]                                                        | 25 [22; 28]         | 23 [21; 25]   | 36 [31; 37]  | 27 [25; 29]    | $< 0,001^*$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 1}} = 0,017$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 1}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 2}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 4} - \text{ФК 2}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 4} - \text{ФК 3}} = 0,017$ |
| Возраст, Ме [IQR]                                                    | 47 [40; 62]         | 30 [24; 37]   | 58 [54; 61]  | 46 [38; 51]    | $< 0,001^*$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 1}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 1}} = 0,048$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 2}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 4} - \text{ФК 2}} = 0,003$<br>$p_{\text{ФК 4} - \text{ФК 3}} = 0,004$ |
| Длительность симптомов ХК на момент инициации ГИБТ (месяцы) Ме [IQR] | 47 [19; 156]        | 24 [11; 30]   | 22 [13; 33]  | 29 [13; 56]    | $0,004^*$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 1}} = 0,004$<br>$p_{\text{ФК 3} - \text{ФК 1}} = 0,026$                                                                                                                                    |
| Общий IgE МЕ/мл, Ме [IQR]                                            | 40 [9; 121]         | 136 [49; 263] | 73 [31; 233] | 167 [91; 281]  | $< 0,001^*$<br>$p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 1}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 4} - \text{ФК 1}} = 0,002$                                                                                                                                  |
| Эозинофилы крови кл\мкл, Ме [IQR]                                    | 100 [0; 140]        | 110 [75; 200] | 81 [42; 107] | 210 [170; 410] | $< 0,001^*$<br>$p_{\text{ФК 4} - \text{ФК 1}} < 0,001$<br>$p_{\text{ФК 4} - \text{ФК 2}} = 0,001$<br>$p_{\text{ФК 4} - \text{ФК 3}} < 0,001$                                                                                       |

Продолжение Таблицы 3.23

|                                                                                                                                                                                                                     |             |             |             |              |                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Базофилы кл\мкл<br>Ме [IQR]                                                                                                                                                                                         | 0 [0; 30]   | 0 [0; 20]   | 10 [0; 28]  | 90 [55; 100] | < 0,001*<br>p <sub>ФК 4 – ФК 1</sub> < 0,001<br>p <sub>ФК 4 – ФК 2</sub> < 0,001<br>p <sub>ФК 4 – ФК 3</sub> < 0,001 |
| СРБ mg/l, Ме [IQR]                                                                                                                                                                                                  | 3 [1; 7]    | 2 [0; 4]    | 5 [3; 9]    | 2 [1; 5]     | 0,006*<br>p <sub>ФК 3 – ФК 2</sub> = 0,003                                                                           |
| AAS7, Ме [IQR]                                                                                                                                                                                                      | 10 [0; 34]  | 4 [0; 22]   | 8 [0; 22]   | 10 [0; 42]   | 0,654                                                                                                                |
| UAS7, Ме [IQR]                                                                                                                                                                                                      | 36 [30; 39] | 27 [21; 35] | 26 [15; 32] | 35 [24; 42]  | < 0,001*<br>p <sub>ФК 2 – ФК 1</sub> = 0,005<br>p <sub>ФК 3 – ФК 1</sub> = 0,003<br>p <sub>ФК 4 – ФК 3</sub> = 0,036 |
| UCT, M (SD)                                                                                                                                                                                                         | 4 (2)       | 5 (3)       | 6 (3)       | 4 (2)        | 0,292                                                                                                                |
| DLQI, Ме [IQR]                                                                                                                                                                                                      | 13 [11; 18] | 12 [8; 16]  | 13 [6; 15]  | 17 [13; 24]  | 0,032*                                                                                                               |
| Примечание. Установленный порог достоверности $p \leq 0.05$ . P* указывает критерий достоверности различия между всеми фенотипами, IQR- межквартильный размах, ME – медиана, M-среднее, SD – стандартное отклонение |             |             |             |              |                                                                                                                      |

Таблица 3.24 — Описательная статистика категориальных признаков портретов – фенотипов пациентов с ХСК, резистентных к терапии АГЛС в эскалационном режиме и являющихся кандидатами для назначения биологической терапии. Показатели категориальных переменных

| Показатели                                       | Фенотипические кластеры |            |            |            | P                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------|-------------------------|------------|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | ФК1                     | ФК 2       | ФК 3       | ФК 4       |                                                                                                                      |
| Пол, абс. (%)                                    |                         |            |            |            | 0,021*                                                                                                               |
| женский                                          | 45 (93,8%)              | 34 (70,8%) | 20 (74,1%) | 16 (69,6%) | p <sub>ФК 1 – ФК 2</sub> = 0,020                                                                                     |
| мужской                                          | 3 (6,2%)                | 14 (29,2%) | 7 (25,9%)  | 7 (30,4%)  | p <sub>ФК 1 – ФК 4</sub> = 0,031                                                                                     |
| Хроническая индуцированная крапивница, абс. (%)  | 13 (27,1%)              | 24 (50,0%) | 5 (18,5%)  | 11 (47,8%) | 0,014*<br>p <sub>ФК 2 – ФК 3</sub> = 0,043                                                                           |
| Ангиоотек, абс. (%)                              | 44 (91,7%)              | 36 (76,6%) | 21 (77,8%) | 19 (82,6%) | 0,222                                                                                                                |
| Сопутствующие аутоиммунное заболевание, абс. (%) | 21 (45,7%)              | 7 (15,9%)  | 4 (15,4%)  | 2 (9,5%)   | < 0,001*<br>p <sub>ФК 1 – ФК 2</sub> = 0,014<br>p <sub>ФК 1 – ФК 3</sub> = 0,038<br>p <sub>ФК 1 – ФК 4</sub> = 0,019 |

Продолжение Таблицы 3.24

|                                                      |            |            |            |            |                                         |
|------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|-----------------------------------------|
| Количество аутоиммунных заболеваний, абс. (%)        |            |            |            |            | 0,006*                                  |
| нет                                                  |            |            |            |            | $p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 2}} = 0,032$ |
| одно                                                 | 25 (54,3%) | 37 (84,1%) | 22 (84,6%) | 19 (90,5%) | 1,2 есть 3,4 нет                        |
| 2 и более                                            | 19 (41,3%) | 5 (11,4%)  | 4 (15,4%)  | 2 (9,5%)   |                                         |
|                                                      | 2 (4,3%)   | 2 (4,5%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   |                                         |
| Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, абс. (%) | 15 (31,2%) | 6 (12,5%)  | 4 (14,8%)  | 2 (8,7%)   | 0,045*                                  |
| СД 1 типа, абс. (%)                                  | 1 (2,1%)   | 1 (2,1%)   | 1 (3,7%)   | 0 (0,0%)   | 0,838*                                  |
| Аутоиммунный Гастрит, абс. (%)                       | 2 (5,0%)   | 1 (2,1%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0,527                                   |
| Витилиго, абс. (%)                                   | 2 (4,2%)   | 2 (4,2%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0,543                                   |
| Б. Крона, абс. (%)                                   | 1 (2,5%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0,529                                   |
| Псориаз, абс. (%)                                    | 2 (4,2%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0,247                                   |
| Рассеянный Склероз, абс. (%)                         | 1 (2,5%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0,529                                   |
| Атопический анамнез, абс. (%)                        | 7 (14,6%)  | 13 (27,7%) | 2 (7,4%)   | 1 (4,5%)   | 0,037*                                  |
| Бронхиальная астма, абс. (%)                         | 4 (10,8%)  | 2 (5,7%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0,245                                   |
| Атопический риноконъюнктивит, абс. (%)               | 4 (10,8%)  | 8 (19,5%)  | 1 (4,3%)   | 1 (6,2%)   | 0,259                                   |
| Поллиноз, абс. (%)                                   | 0 (0,0%)   | 1 (2,9%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0,556                                   |
| Гиперчувствительность к НПВС, абс. (%)               | 12 (27,9%) | 6 (14,6%)  | 4 (16,7%)  | 4 (21,1%)  | 0,469                                   |
| Вирусный гепатит, абс. (%)                           | 2 (5,0%)   | 0 (0,0%)   | 1 (4,2%)   | 1 (5,9%)   | 0,476                                   |
| Поражение щитовидной железы, абс. (%)                | 2 (5,0%)   | 3 (6,4%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0,464                                   |
| Патология ЖКТ, абс. (%)                              | 15 (31,2%) | 2 (4,2%)   | 4 (14,8%)  | 4 (17,4%)  | 0,006*                                  |
|                                                      |            |            |            |            | $p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 2}} = 0,003$ |
| Тонзилит, абс. (%)                                   | 2 (5,0%)   | 4 (8,5%)   | 1 (4,2%)   | 0 (0,0%)   | 0,589                                   |
| Гипертоническая болезнь, абс. (%)                    | 7 (14,6%)  | 0 (0,0%)   | 3 (11,1%)  | 1 (4,3%)   | 0,043*                                  |
|                                                      |            |            |            |            | $p_{\text{ФК 1} - \text{ФК 2}} = 0,036$ |
| СД, абс. (%)                                         | 2 (4,2%)   | 1 (2,1%)   | 6 (22,2%)  | 0 (0,0%)   | 0,002*                                  |
|                                                      |            |            |            |            | $p_{\text{ФК 2} - \text{ФК 3}} = 0,024$ |

Продолжение Таблицы 3.24

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |            |            |            |                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Препарат, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 19 (39,6%) | 18 (37,5%) | 10 (37,0%) | 6 (26,1%)  | 0,102                                                                                                                |
| Генолар                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 21 (43,8%) | 29 (60,4%) | 14 (51,9%) | 11 (47,8%) |                                                                                                                      |
| Ксолар                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 8 (16,7%)  | 1 (2,1%)   | 3 (11,1%)  | 6 (26,1%)  |                                                                                                                      |
| Лигелизумаб                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |            |            |            |                                                                                                                      |
| Семейная история в первой линии, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2 (5,0%)   | 2 (4,3%)   | 3 (12,5%)  | 2 (11,8%)  | 0,478                                                                                                                |
| Стандартные дозы антигистаминных, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1 (2,5%)   | 3 (6,4%)   | 0 (0,0%)   | 0 (0,0%)   | 0,388                                                                                                                |
| Повышенные дозы антигистаминных, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 38 (95,0%) | 42 (89,4%) | 24 (100%)  | 16 (94,1%) | 0,354                                                                                                                |
| Прием системных ГКС в анамнезе, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 3 (6,2%)   | 3 (6,2%)   | 3 (11,1%)  | 2 (8,7%)   | 0,857                                                                                                                |
| АнтиТпо, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 13 (30,2%) | 8 (20,0%)  | 10 (37,0%) | 2 (10,0%)  | 0,134                                                                                                                |
| Анти ТПО+IgE ≤30 МЕ/мл, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 10 (23,8%) | 3 (7,9%)   | 2 (7,7%)   | 0 (0,0%)   | 0,032*                                                                                                               |
| АнтиТПО+IgE ≤40 МЕ/мл, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 10 (23,8%) | 4 (10,5%)  | 3 (11,5%)  | 0 (0,0%)   | 0,082                                                                                                                |
| tIgE≤30 МЕ/мл, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 19 (41,3%) | 7 (15,6%)  | 6 (23,1%)  | 1 (5,3%)   | 0,005*<br>p <sub>ФК 1 – ФК 2</sub> = 0,033<br>p <sub>ФК 1 – ФК 4</sub> = 0,025                                       |
| tIgE≤40 МЕ/мл, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 24 (52,2%) | 10 (22,2%) | 9 (34,6%)  | 2 (10,5%)  | 0,002*<br>p <sub>ФК 1 – ФК 2</sub> = 0,016<br>p <sub>ФК 1 – ФК 4</sub> = 0,011                                       |
| Эозинопения ≤50 кл\мкл, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 18 (40,0%) | 10 (21,3%) | 7 (26,9%)  | 0 (0,0%)   | 0,004*<br>p <sub>ФК 1 – ФК 4</sub> = 0,002<br>p <sub>ФК 3 – ФК 4</sub> = 0,036                                       |
| Базопения<br>≤20 кл\мкл абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 28 (59,6%) | 24 (54,5%) | 12 (44,4%) | 0 (0,0%)   | < 0,001*<br>p <sub>ФК 1 – ФК 4</sub> < 0,001<br>p <sub>ФК 2 – ФК 4</sub> < 0,001<br>p <sub>ФК 3 – ФК 4</sub> < 0,001 |
| Примечание. Р* - обозначение критерия достоверности различия между всеми фенотипами, IQR- межквартильный размах, МЕ – медиана. «Абс» - абсолютные значения. tIgE 1 – случаи со значениями tIgE ниже 30 МЕ/мл; tIgE 2 -случаи со значениями общего IgE ниже 40 МЕ/мл. «АнтиТПО - абсолютные значения антител к тиреопероксидазе, «АнтиТПО+IgE ≤30 МЕ/мл» учитывались случаи со значениями tIgE ≤ 40 МЕ/мл, а при показатели «АнтиТПО+IgE ≤40 МЕ/мл» учитывались случаи со значениями tIgE ≤ 30 МЕ/мл. Системные ГКС (сГКС) – учитывались курсы больше 8 дней. |            |            |            |            |                                                                                                                      |

Соответственно таблицам 3.23–3.24 в когорте ХСК пациентов-кандидатов на назначение анти-IgE ГИБТ в реальной клинической практике клиницист имеет дело с фенотипически различными группами больных. Фенотипы, согласно кластерному анализу, могут быть рассмотрены как наиболее часто встречаемые портреты пациентов. Представители всех четырех групп, согласно показателям УСТ, имели неконтролируемое течение ХСК. Различия между фенотипическими кластерами (ФК) по частоте наличия ангиоотеков не было определено, ( $P \leq 0,222$ ). Частота ангиоотеков в рамках клинических проявлений ХСК была распределена равномерно между ФК от 91,7% максимально в 1-ом фенотипе до 76,6% в 3-м. Достоверности при сравнении наличия атопического анамнеза и соответствующего спектра заболеваний получено не было, но в ФК3 и ФК4 встречались по 1 пациенту, что в процентном отношении было в два раза ниже, чем в ФК1 и ФК2 группе пациентов.

Ниже приведены краткие описания выявленных ФК согласно данным таблиц 3.23–3.24.

К **первому ФК** относились пациенты с абсолютным преобладанием женского пола, (94%). Годы жизни соответствовали второму периоду зрелого возраста с максимальной длительностью симптомов по сравнению с другими группами. Склонность к обострениям отмечена в 75% случаев, что достоверно выше, чем у пациентов ФК3 и ФК4. Эта группа имела самые высокие баллы UAS7 (36 [30-39]), но они были сопоставимы с показателем ФК4. Суммарный показатель влияния на КЖ по опроснику DLQT (13 [11-18]), был ниже, чем в ФК4 (17 [13-24]), но превышал баллы ФК2 и ФК3. Распространенность сопутствующих ХиндК не достигала 30%.

Уровень tIgE (40 [9-121]) был самый низкий по сравнению с другими группами ( $p \leq 0,001$ ). Об этом свидетельствовали абсолютные значения tIgE с «отсечениями», имевшие наиболее высокие проценты встречаемости, а именно  $\leq 40$  МЕ/мл - 24 (52,2%,  $p \leq 0,002$ ) и  $\leq 30$  МЕ/мл - 19 (41,3%,  $p \leq 0,005^*$ ). Данный ФК превышал количество пациентов в рассматриваемых группах с выраженной эозинопенией и базопенией в установленных пороговых значениях. Так, уровень ЭозК  $\leq 50$  кл/мкл встречался чаще всего по сравнению с другими фенотипическими группами и составлял 40,0%,  $P \leq 0,004^*$ , а базофилы при «пороге» ниже  $\leq 20$  кл/мкл встречалась в 59,6%,  $p < 0,001^*$  пациентов, что тоже было чаще, чем в других кластерах. В этом ФК была самая высокая частота встречаемости АИЗ, 21 (45,7%),  $P \leq 0,001^*$ , причем доля АИЗЦ (31,2%,  $p \leq 0,045$ ) тоже достоверно превалировала над уровнями других ФК, а Анти-ТПО крови при «пороге» tIgE ниже 30 МЕ/мл определялись достоверно выше ( $p \leq 0,032^*$ ), чем в других группах, а при «пороге» tIgE ниже 40 МЕ/мл достоверности не было получено,  $P \leq 0,082^*$ . Из группы мультиморбидных хронических состояний достоверно чаще, чем в других ФК встречались гипертоническая болезнь, (14,6%,  $p \leq 0,043^*$ ), и заболевания ЖКТ, (31,2%,  $p \leq 0,006^*$ ).

В группу **второго ФК** вошли пациенты достоверно моложе, чем в других фенотипических когортах, и соответствовали первому периоду зрелого возраста, (Me 30, IQR 24;37) с нормальными показателем ИМТ, доля пациентов мужского пола по сравнению с ФК1 была больше и составляла 29%, но была сравнима с ФК3 и ФК4.

**Продолжительность симптомов** была наименьшей среди всех фенотипов. Балльные оценки UAS7 соответствовали тяжелой степени активности ХСК, хотя были ниже, чем у пациентов из ФК1 и ФК2. Показатели DLQI соответствовали умеренному влиянию на КЖ пациента, аналогично ФК3. Коморбидность по ХиндК встречалась по сравнению с ФК1 и ФК3 и отмечалась у половины (50,0%,  $p \leq 0,014^*$ ) пациентов описываемого ФК, и результат мало отличался от ФК4 (47,8%,  $P \leq 0,014^*$ ). Частые обострения встречались у половины пациентов (47,6%,  $p \leq 0,003^*$ ), показатель занимал срединное положение между ФК1 и ФК3, ФК4.

Уровни tIgE (МЕ/мл) были достоверно выше, (136 [49-263]), чем в ФК1 и ФК3, но были ниже, чем в ФК4 ( $p < 0,001$ ). Показатели ЭозК (136 [49;263],  $p < 0,001$ ) аналогично превышали уровни ФК1 и ФК3, но были ниже, чем у пациентов ФК4. В описываемой группе больные имели самые низкие среди 4-х ФК уровни базопении, (0 [0-20];  $p < 0,001^*$ ).

Частота коморбидности по АИЗ не отличалась от ФК2 и составляла 11,4%,  $p \leq 0,006^*$ , а два и более АИЗ встречались по 2 пациента в ФК1 и ФК2. АИЗ щитовидной железы определялись в 12,5% пациентов группы и занимали среднюю позицию между максимумом в 1-м и минимумом в 4-ом ФК,  $p < 0,045^*$ . АнтиТПО крови при «пороге» tIgE ниже 30 МЕ/мл имели показатель значимо меньше (7,9%,  $P \leq 0,032^*$ ), чем в других группах, кроме 4-го фенотипа, где АнтиТПО не определялись при значениях tIgE ниже 30 МЕ/мл в крови. Достоверных различий по АнтиТПО между фенотипами не было достигнуто при уровне tIgE ниже 40 МЕ/мл,  $p \leq 0,082^*$ .

Пациенты 2-го кластера не страдали гипертонической болезнью,  $p \leq 0,043^*$ , также в этом фенотипе отмечено минимальное число больных с сопутствующими патологиями ЖКТ, 4,%,  $p \leq 0,006^*$ .

В **третьем ФК**, как и во втором, четвертую часть от группы, (25,9%),  $p \leq 0,021$ , составляли мужчины. Возраст соответствовал второму периоду зрелости (58 [54-61];  $p \leq 0,001$ ).

Активность ХСК по UAS7 (26 [15;32],  $p < 0,001$ ) была достоверно ниже, чем в других группах, , По сравнению с другими ФК отмечалось наименьшее влияние на КЖ по опроснику DLQI (13 [6-15],  $p < 0,032$ ).

Доля ХиндК была наименьшей, чем в других ФК, и была сопоставима с долей ФК1, (18,5%). Рецидивы были характерны в наименьшем количестве случаев, 28,6%,  $p \leq 0,003$ . ИМТ соответствовал 1-2 степени ожирения (36 [31-37];  $P \leq 0,001$ ). Частота встречаемости СД, (1+2 типы), была наибольшей в этом ФК и составляла 22,2%,  $p \leq 0,001$ . Продолжительность симптомов, то

есть стаж ХСК, занимала по срокам среднее положение (22 [13-33],  $p \leq 0,004$ ), была меньше, чем в 1-м, 4-ом и сопоставима со 2-м ФК.

Уровень tIgE занимал среднее положение (73 [31-23];  $p \leq 0,001$ ), показатели превышали значения в 1-ом кластере и были ниже 2-го и 4-го, при «отсечении»  $\leq 30$  МЕ/мл были достоверно ниже чем у пациентов 1-го фенотипа и превышали показатели 2-го и «особенно» 4-ого фенотипов, 23,1%,  $p \leq 0,005$ . При пороге ниже  $\leq 50$  МЕ/мл достоверно сохранялась та же тенденция, 34,6%,  $p \leq 0,005$ . Абсолютные значения эозинофилов крови ЭозК (81 [41-107];  $p \leq 0,001$ ) были сопоставимы со значениями 1-го и 2-го фенотипов и были значимо ниже, чем в ФК 4. Кроме того, отмечен наименьший процент ЭозК (81 [41-107];  $p \leq 0,004$ ) ниже границы 50 кл/мкл, за исключением нулевого значения в ФК4. Распространенность случаев базопении  $\leq 20$  кл/мкл составляло 44,4%, что было ниже, чем в ФК1 и ФК, при отсутствии базофилов в ФК4.

Мультиморбидность по АИЗ встречалась реже, чем в ФК1,  $p \leq 0,038$ , и была сопоставима с ФК2, (15%), но превышала показатели ФК4,  $p \leq 0,019$ . В отличии от 1-го и 2-го фенотипов сочетание 2-х и более АИЗ в 3-ем фенотипе не встречалось. Пациенты имели сопутствующие АИЗЦЖ в 14,8%,  $P \leq 0,045^*$  и занимали среднее положение по этому показателю между в 1-ым, (максимум), и 4-ым (минимум) кластерами. Процент наличия АнтиТПО IgE1  $\leq 30$  МЕ/мл, достоверно был близок ко второму фенотипу и занимали среднее положение между максимальным значением в 1-м и «нулевым» в 4-м фенотипах, 7,7%,  $P \leq 0,032^*$ .

**Четвертый ФК** представлял себя самую малочисленную группу из четырех кластеров, возраст пациентов соответствовал второму периоду зрелости. Эта группа имела высокие баллы UAS7 (35 [24-42]), баллы были сопоставимы с ФК1, но значительно превышали баллы ФК2 и ФК3. По сравнению с другими ФК отмечалось наибольшее снижение уровня КЖ по опроснику DLQI (17 [13-24]).

Частота сочетания ХСК с ХиндК встречалась в 47,8%,  $p \leq 0,01$ , что мало отличалось от данных по ХиндК во втором фенотипе, 24 (50,0%). Стаж ХСК была сопоставим с ФК2 и ФК3 фенотипами, но меньше первого. Частота обострений была ниже, чем в ФК2, и была сопоставима со ФК2 и ФК3. Отмечен наиболее высокий уровень tIgE (167 [91-281];  $p \leq 0,001$ ) крови по сравнению с другими кластерами. ЭозК и базофилы крови имели наиболее высокие значения по сравнению с другими группами пациентов, эозинопения и базопения по всем уровням отсечения имели нулевые значения.

Сопутствующие АИЗ регистрировались у 2 пациентов с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы, что составило 9,5% от всего ФК, 2 и более АИЗ не встречались. При этом АнтиТПО в абсолютных значениях определены, соответственно, у 2-х пациентов (10,0%), а «Анти ТПО+IgE<40МЕ/мл» и «Анти ТПО+IgE<30МЕ/мл» крови имели нулевые значения. Пациенты данного ФК не имели ожирения и сахарного диабета.



Самый низкий уровень КЖ значимо ( $p=0,032$ ) был у пациентов в ФК4 (17 [13; 24]) баллов, у пациентов ФК1-3 уровень DLQI был сопоставимы, Ме от 12 до 13 баллов.

### 3.3.2 Обоснование корректности объединения групп пациентов, получавших Ксолар и Генолар в когорту «Омализумаба», с целью проведения дальнейшего анализа

Пациенты с назначенным омализумабом (препараты Генолар или Ксолар) не отличались между собой и имели сходный набор клинических признаков, при этом у пациентов с лигелизумабом, в отличие от остальных пациентов с ХСК не присутствовала ХиндК (40 %); у пациентов с омализумабом;  $p<0,001$ ), периодичность обострений крапивницы носила непрерывный характер в 100% случаев. Учитывая выше сказанное, а также различие молекул Лигелизумаба и Омализумаба, для большей валидности результатов для дальнейшего статистического анализа была сформирована объединенная когорта «омализумаба» после проведения дополнительного сравнения. В таблицах 3.25–3.26 представлены общие характеристики групп, получавших препараты Генолар и Ксолар. Пациенты, получавшие омализумаб (Ксолар) и омализумаб (Генолар) имели сходные набор исходно клинических характеристик за исключением двух параметров: у пациентов с ХиндК на Геноларе достоверно чаще встречалась холинергическая крапивница (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;  $p=0,05$ ). Остальные характеристики пациентов, получавших омализумаб (Генолар) и омализумаб (Ксолар) представлены в таблицах 3.25–3.26 соответственно.

Таблица 3.25 — Общие характеристики пациентов с хронической спонтанной крапивницей, получавших Омализумаб (Генолар),  $n=53$

| Признаки                                | Значение $n/\%$ |
|-----------------------------------------|-----------------|
| <b>Пол</b>                              |                 |
| Женский                                 | 38 / 72%        |
| Мужской                                 | 15 / 28%        |
| Возраст (лет)                           | 46 (34-56)      |
| ИМТ                                     | 25 (23-30)      |
| Длительность симптомов (мес)            | 24 (12-61)      |
| <b>Обострения спонтанной крапивницы</b> |                 |
| Эпизодически                            | 20 / 38%        |
| Непрерывные                             | 33 / 62%        |

Продолжение Таблицы 3.25

|                                              |                  |
|----------------------------------------------|------------------|
| <b>Наличие индуцированной крапивницы</b>     | 22 /40%          |
| <b>тип индуцированной крапивницы</b>         | 15/ 69%          |
| Замедленная от давления                      | 9/ 41%           |
| Дермографическая                             | 0                |
| Холинергическая                              | 2/ 9%            |
| Холодовая                                    | 5/ 23%           |
| Сочетание 2 или более                        | 19/ 86%          |
| <b>Развитие ХиндК по отношению к ХСК</b>     | 3/ 14%           |
| -одновременно                                |                  |
| -позже                                       |                  |
| <b>Ангиоотеки</b>                            | 43 / 81%         |
| <b>локализация</b>                           | 14/ 28%          |
| Гортань                                      | 36/ 72%          |
| Лицо, губы                                   | 23/ 46%          |
| Кисти/стопы                                  | 12/ 24%          |
| Гортань +область головы (без периферических) | 9/ 18%           |
| Гортань +область головы + Периферические     |                  |
| <b>Т-2 ассоциированные заболевания</b>       | 12/ 23%          |
| Бронхиальная астма                           | 2/ 17%           |
| Атопический риноконъюнктивит                 | 9/ 75%           |
| Хронический полипозный риносинусит           | 1/ 7%            |
| <b>Аутоиммунные заболевания</b>              | 10/ 22%          |
| Аутоиммунный тиреоидит                       | 9/ 90%           |
| Витилиго                                     | 0                |
| Псориаз                                      | 1/ 10%           |
| <b>Другое</b>                                |                  |
| Курение                                      | 8 / 15%          |
| Терапия ГКС                                  | 5/ 9%            |
| НПВП непереносимость                         | 7/ 13%           |
| <b>Сопутствующие заболевания</b>             |                  |
| ГБ                                           | 7/ 13%           |
| СД                                           | 1 / 19%          |
| Ожирение                                     | 13/ 25%          |
| ЖКТ                                          | 9/ 17%           |
| <b>Модифицируемые динамические признаки</b>  |                  |
| UAS7 исходно                                 | 25 (21-35)       |
| UCT исходно                                  | 4 (3-6)          |
| DLQI исходно                                 | 12 (9-16)        |
| ASS исходно                                  | 9 (0-24)         |
| <b>Лабораторные показатели</b>               |                  |
| Общий IgE исходно                            | 106 (35-217)     |
| Эозинофилы исходно                           | 110 (65-185)     |
| Базофилы исходно                             | 20 (0-40)        |
| <b>Антитела к IgE исходно</b>                |                  |
| Повышены качественно                         | 14/ 28%          |
| Абсолютное значение                          | 0,48 (0,48-1,11) |

Продолжение Таблицы 3.25

|                                         |               |
|-----------------------------------------|---------------|
| <b>Антитела к рецептору IgE исходно</b> |               |
| Повышены качественно                    | 14 / 28%      |
| Абсолютное значение                     | 5,4 (3,8-8,6) |

Таблица 3.26 — Общие характеристики пациентов с хронической спонтанной крапивницей с назначенным Омализумабом (Ксоларом), n= 75

| <b>Признаки</b>                               | <b>Значение n/%</b> |
|-----------------------------------------------|---------------------|
| <b>Пол</b>                                    |                     |
| Женский                                       | 61 / 81%            |
| Мужской                                       | 14/ 19%             |
| <b>Возраст</b>                                | 43 (32-59)          |
| <b>ИМТ</b>                                    | 24 (21-28)          |
| <b>Течение крапивницы</b>                     |                     |
| Рецидивирующее                                | 43 / 57%            |
| Непрерывное                                   | 32/ 43%             |
| <b>Наличие индуцированной крапивницы</b>      | 31/ 41%             |
| <b>тип индуцированной крапивницы</b>          | 25/ 81%             |
| Замедленная от давления                       | 3 / 10%             |
| Дермографическая                              | 5 / 16%             |
| Холинергическая                               | 3 /10%              |
| Холодовая                                     | 7/ 23%              |
| Сочетание 2 или более                         | 17/ 100%            |
| <b>Развитие ХИнд по отношению к ХСК</b>       | 0                   |
| -одновременно                                 |                     |
| -позже                                        |                     |
| <b>Ангиоотеки</b>                             | 63/ 84%             |
| Гортань                                       | 5/ 8%               |
| Лицо,губы                                     | 32/ 51%             |
| Кисти/стопы                                   | 18/ 29%             |
| Гортань + область головы (без периферических) | 4/ 6%               |
| Гортань + область головы + Перифирические     | 4/ 6%               |
| <b>Т-2 ассоциированные</b>                    | 12/ 16%             |
| БА                                            | 4/ 33%              |
| АРК                                           | 5/ 42%              |
| ХПРС                                          | 3/ 25%              |
| <b>Аутоиммунные заболевания</b>               | 20/ 27%             |
| Аутоиммунный тиреоидит                        | 14/ 70%             |
| Витилиго                                      | 4/ 20%              |
| Псориаз                                       | 2/ 10%              |
| <b>Другое</b>                                 |                     |
| НПВП непереносимость                          | 16 / 21%            |
| Курение                                       | 4/ 5%               |
| Системные ГКС                                 | 5/ 8%               |
| Длительность симптомов(мес)                   | 29 (11-61)          |

Продолжение Таблицы 3.26

|                                                    |              |
|----------------------------------------------------|--------------|
| <b>Сопутствующие заболевания</b>                   |              |
| ГБ                                                 | 3/ 4%        |
| СД                                                 | 7/ 9%        |
| Ожирение                                           | 15/ 20%      |
| ЖКТ                                                | 5/ 7%        |
| <b>Модифицируемые динамические признаки</b>        |              |
| UAS7 исходно                                       | 28 (23-36)   |
| UCT исходно                                        | 5 (2-7)      |
| DLQI исходно                                       | 11 (6-17)    |
| AAS исходно                                        | 12 (1-39)    |
| <b>Лабораторные параметры</b>                      |              |
| Уровень tIgE исходно (МЕ/мл)                       | 115 (36-239) |
| Эозинофилы крови (абс) исходно ( $10^9/\text{л}$ ) | 100 (36-239) |
| Базофилы исходно ( $10^9/\text{л}$ )               | 0 (0-30)     |

На следующем этапе обоснования корректности объединения когорты «омализумаба» проводился сравнительный анализ количественных и категориальных результатов обследования в динамических точках оценки при терапии ГИБТ, а именно активность заболевания по UAS7 и по активности ангиоотеков AAS. В таблице 3.27–3.28 отражены результаты количественного и категориального сравнительного анализа показателей шкалы активности ХСК- UAS7.

Таблица 3.27 — Анализ показателя UAS7 в зависимости от срока терапии (количественный)

| Показатель                                                                                                                                                                                            | Категории | Me | IQR    | n  | p     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----|--------|----|-------|
| 4 недели (UAS7)                                                                                                                                                                                       |           |    |        |    |       |
| Препарат                                                                                                                                                                                              | Генолар   | 6  | 0 – 22 | 53 | 0,120 |
|                                                                                                                                                                                                       | Ксолар    | 2  | 0 – 14 | 65 |       |
| 16 недель (UAS7)                                                                                                                                                                                      |           |    |        |    |       |
| Препарат                                                                                                                                                                                              | Генолар   | 1  | 0 – 14 | 50 | 0,641 |
|                                                                                                                                                                                                       | Ксолар    | 1  | 0 – 8  | 68 |       |
| 24 недели (UAS7)                                                                                                                                                                                      |           |    |        |    |       |
| Препарат                                                                                                                                                                                              | Генолар   | 0  | 0 – 6  | 42 | 0,919 |
|                                                                                                                                                                                                       | Ксолар    | 0  | 0 – 8  | 66 |       |
| Примечание — Категории контроля ХСК по UAS7=0 баллов полный ответ, интервал UAS7 = от 1 до 6 баллов оптимальный ответ ; плохой ответ - UAS7 = от 7 до 15 баллов; нет ответа – UAS7= 16 и более баллов |           |    |        |    |       |

Количественно баллы UAS7 были распределены соответственно категориям активности ХСК, (описание в главе 2 «Материалы и методы»). В процессе биологической терапии было проведено сравнение баллы UAS7 по точкам отслеживания контроля ГИБТ. При сопоставлении показателя "4 недели (UAS7)" в зависимости от препарата с применением U–критерий Манна–

Уитни статистически значимых различий,  $p = 0,120$ , установлено не было. Площадь под ROC-кривой составила  $0,581 \pm 0,053$  с 95% ДИ: 0,477–0,685. Полученная модель не была статистически значимой, ( $p = 0,120$ ).

Аналогично при сравнении групп пациентов на фоне терапии Ксоларом и Геноларом с использованием U-критерий Манна–Уитни показателя UAS7 на 16 неделе ГИБТ, не удалось выявить статистически значимых различий,  $p = 0,641$ . Площадь под ROC-кривой составила  $0,524 \pm 0,054$  с 95% ДИ: 0,418–0,629. Полученная модель не была статистически значимой ( $p = 0,641$ ). При сопоставлении показателя "24 недели (UAS7)" в зависимости от препарата, не удалось установить статистически значимых различий,  $p = 0,919$ , используя U-критерий Манна–Уитни. Площадь под ROC-кривой составила  $0,505 \pm 0,057$  с 95% ДИ: 0,393–0,617. Полученная модель не была статистически значимой,  $p = 0,919$ .

Таким образом, по уровню ответа на терапию Ксолар и Генолар при ХСК на основании балльной оценки UAS7 между группами не было найдено достоверных отличий.

Таблица 3.28 — Анализ показателя UAS7 в зависимости от срока терапии (категориальный)

| Таблица 3.26 Анализ показателя UAS7 в зависимости от срока терапии (категоризованный)                                                                                     |           |                      |                         |                         |                          |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------|
| Показатель                                                                                                                                                                | Категории | Нет контроля<br>n(%) | Плохой контроль<br>n(%) | Полный контроль<br>n(%) | Хороший контроль<br>n(%) | Р     |
| 4 неделя (UAS7)                                                                                                                                                           |           |                      |                         |                         |                          |       |
| Препарат                                                                                                                                                                  | Генолар   | 20 (37,7)            | 5 (9,4)                 | 17 (32,1)               | 11 (20,7)                | 0,840 |
|                                                                                                                                                                           | Ксолар    | 16 (24,6)            | 8 (12,3)                | 25 (38,5)               | 16 (24,6)                |       |
| 16 неделя (UAS7)                                                                                                                                                          |           |                      |                         |                         |                          |       |
| Препарат                                                                                                                                                                  | Генолар   | 9 (18)               | 10 (20)                 | 25 (50)                 | 6 (12)                   | 0,830 |
|                                                                                                                                                                           | Ксолар    | 10 (14,8)            | 12 (17,6)               | 34 (50)                 | 12 (17,6)                |       |
| 24 неделя (UAS7)                                                                                                                                                          |           |                      |                         |                         |                          |       |
| Препарат                                                                                                                                                                  | Генолар   | 6 (14,3)             | 4 (9,5)                 | 26 (61,9)               | 6 (14,3)                 | 0,799 |
|                                                                                                                                                                           | Ксолар    | 8 (12,1)             | 10 (15,2)               | 41 (62,1)               | 7 (10,6)                 |       |
| Примечание — Категории контроля ХСК по UAS7=0 баллов;полный ответ– UAS7 = от 1 до 6 баллов; плохой ответ - UAS7 = от 7 до 15 баллов; нет ответа – UAS7= 16 и более баллов |           |                      |                         |                         |                          |       |

В таблице 3.28 группы «омализумаба» сравнивались количество пациентов и их доля в процентах в зависимости от достижения уровня ответа при ХСК по результатам опросника UAS7 в точках мониторинга терапии ГИБТ, на 4, 16 и 24 неделях с момента инициации терапии. В этом анализе применялся метод: Хи-квадрат Пирсона. На 4 неделе терапии показатели балльной оценки по UAS7 в группах БП мало отличались друг от друга,  $p = 0,840$ . На 16 неделе терапии также была не определена статистическая достоверность,  $p = 0,830$ . Статистически значимые различия не были достигнуты и при сопоставлении БП в зависимости от показателя UAS7 на 24

неделе,  $p = 0,799$ . Соответственно, изменения баллов UAS7 в контрольных точках мониторинга не отличались у пациентов на Ксоларе и Геноларе.

Анализ общей когорты пациентов показал, что фенотип с тяжелым течением ХСК представлен высоким процентом встречаемости рецидивирующих ангиоотеков, что объясняет целесообразность отслеживания различий по активности ангиоотеков на 2 препаратах омализумаба и возможность достижения коррекции данной конечной точки в подгруппах. Далее были проведены количественный и категориальный анализы показателей шкалы активности ангиоотеков AAS в динамике на контрольных точках мониторинга эффективности ГИБТ, на 4, 16 и 24 неделях с момента инициации терапии. Результаты отражены в таблицах 3.29–3.30.

Таблица 3.29 — Количественный анализ показателя AAS в зависимости от срока терапии

| Таблица 3.29. Количественный анализ показателя AAS в зависимости от срока терапии                                                                                                                                             |           |    |       |    |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----|-------|----|-------|
| Показатель                                                                                                                                                                                                                    | Категории | Me | IQR   | n  | p     |
| 4 недели (AAS 28)                                                                                                                                                                                                             |           |    |       |    |       |
| Препарат                                                                                                                                                                                                                      | Генолар   | 0  | 0 – 5 | 46 | 0,169 |
|                                                                                                                                                                                                                               | Ксолар    | 0  | 0 – 0 | 30 |       |
| 16 неделя (AAS)                                                                                                                                                                                                               |           |    |       |    |       |
| Препарат                                                                                                                                                                                                                      | Генолар   | 0  | 0 – 0 | 42 | 0,492 |
|                                                                                                                                                                                                                               | Ксолар    | 0  | 0 – 0 | 29 |       |
| 24 неделя (AAS)                                                                                                                                                                                                               |           |    |       |    |       |
| Препарат                                                                                                                                                                                                                      | Генолар   | 0  | 0 – 0 | 34 | 0,653 |
|                                                                                                                                                                                                                               | Ксолар    | 0  | 0 – 0 | 28 |       |
| Примечание — При распределении количественного признака AAS на категории активности ангиотека (контроля) терапии омализумабом было выделено 2 типа: полный контроль – AAS=0 баллов; не полный контроль – AAS = 1 балл и более |           |    |       |    |       |

При сопоставлении показателя "4 недели (AAS)" в зависимости от препарата не установлено статистически значимых различий ( $p = 0,169$ ). Площадь под ROC-кривой составила  $0,571 \pm 0,067$  с 95% ДИ: 0,441–0,702. Полученная модель не была статистически значимой ( $p = 0,169$ ).

При сравнении показателя «16 недель (AAS)» в зависимости от препарата, значимые различия не определялись ( $p = 0,492$ ). При сравнении показателя "24 недели (AAS)" в зависимости от препарата, статистически значимых различий не было ( $p = 0,653$ ). Площадь под ROC-кривой составила  $0,519 \pm 0,074$  с 95% ДИ: 0,374–0,665. Полученная модель не была статистически значимой ( $p = 0,653$ ).

В уровне контроля возникновения ангиоотеков между группами пациентов, получающих альтернативные препараты, также не было найдено достоверных отличий.

Таблица 3.30 — Категориальный анализ показателя AAS в зависимости от срока терапии омализумабом

| Показатель      | Категории | Нет полного контроля<br>n (%) | Полный контроль<br>n (%) | p     |
|-----------------|-----------|-------------------------------|--------------------------|-------|
| 4 неделя (AAS)  |           |                               |                          |       |
| Препарат        | Генолар   | 14 (30,4)                     | 32 (69,6)                | 0,175 |
|                 | Ксолар    | 5 (16,7)                      | 25 (83,3)                |       |
| 16 неделя (AAS) |           |                               |                          |       |
| Препарат        | Генолар   | 7 (16,7)                      | 35 (83,3)                | 0,511 |
|                 | Ксолар    | 3 (10,3)                      | 26 (89,7)                |       |
| 24 неделя (AAS) |           |                               |                          |       |
| Препарат        | Генолар   | 5 (14,7)                      | 29 (85,3)                | 0,719 |
|                 | Ксолар    | 3 (10,7)                      | 25 (89,3)                |       |

При сравнении препарата в зависимости от показателя "4 недели (ASS 28)", не удалось установить статистически значимых различий,  $p = 0,175$ , использовался метод: Хи-квадрат Пирсона. При сравнении препарата в зависимости от показателя "16 недель (ASS)", статистически значимые различия не определены,  $p = 0,511$ , применялся метод: Точный критерий Фишера. При оценке препарата методом Фишера в зависимости от показателя "24 недели (ASS)", статистически значимых различий не установлены,  $p = 0,719$ .

Показатель активности возникновения ангиоотеков между группами пациентов на Ксоларе и Геноларе не выявил достоверных отличий.

Таким образом, объединенная когорта, получающая терапию омализумабом (Ксолар+Генолар), была признана валидной для объединения согласно оценке инициальных и динамических показателей для проведения следующего этапа исследования, а именно агломеративной кластеризации.

### 3.3.3 Анализ предикторов эффективности омализумаба

#### 3.3.3.1 Агломеративная кластеризация когорты пациентов, получавших омализумаб

В объединенной когорте ХСК на анти-IgE биологической терапии препаратами Ксоларом и Геноларом (МНН Омализумаб) было включено 128 пациентов. В процессе кластеризации применялись 3 метрики Индекс Дэвиса-Болдина, Индекс Калински-Харабаса, Коэффициент силуэта, (см. главу 2 «Материалы и методы»). В результате по двум из трех метрик, а именно Индексу Дэвиса-Болдина и Коэффициенту силуэта, было определено оптимальное число фенотипических кластеров – 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. Значения примененных статистических индексов отражены на рисунке 3.76 и в

таблице 3.31. На рисунке 3.77 схематично отражено распределение кластеров пациентов когорты, получающих терапию омализумабом.

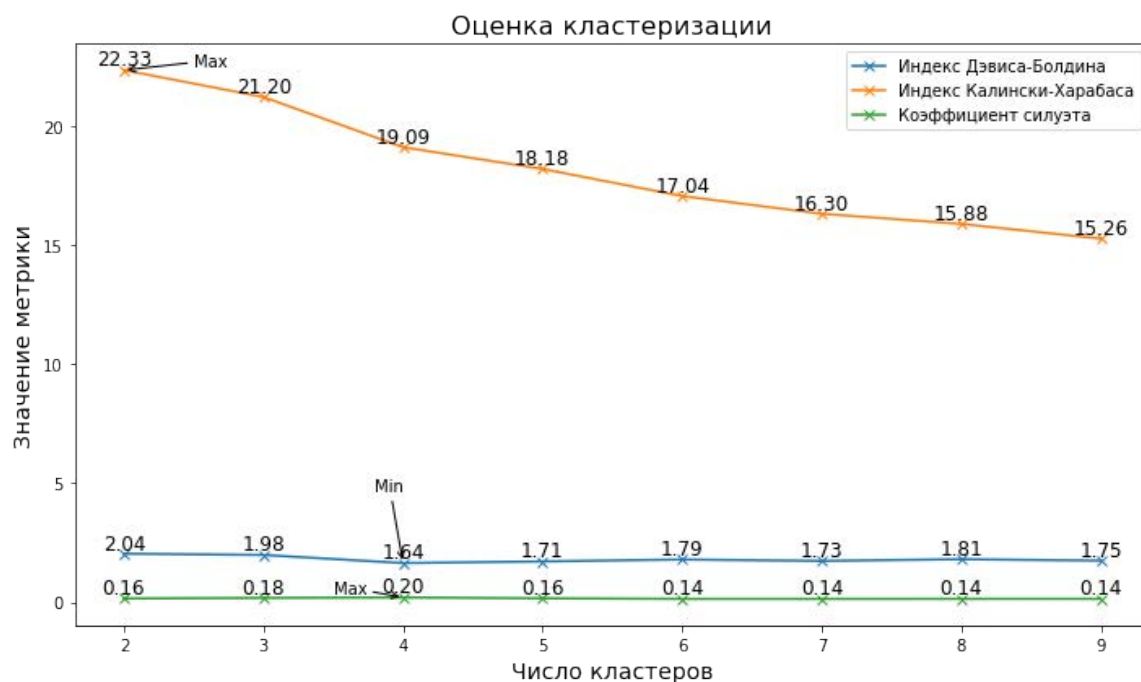


Рисунок 3.76 — Агломеративная кластеризация по оценке оптимального числа кластеров с учетом 2 типа мультикорнеальности

Таблица 3.31 — Агломеративная кластеризация пациентов на омализумабе

| Число кластеров | Индекс Дэвиса-Болдина | Индекс Калински-Харабаса | Коэффициент силуэта |
|-----------------|-----------------------|--------------------------|---------------------|
| 2               | 2,036852              | <b>22,32754</b>          | 0,158118            |
| 3               | 1,984426              | <b>21,19714</b>          | 0,182308            |
| 4               | <b>1,644572</b>       | 19,09349                 | <b>0,202225</b>     |
| 5               | <b>1,712746</b>       | 18,18063                 | 0,164512            |
| 6               | 1,793957              | 17,04464                 | 0,141141            |
| 7               | 1,734219              | 16,30038                 | 0,141162            |
| 8               | 1,805244              | 15,87601                 | 0,143263            |
| 9               | 1,746572              | 15,25605                 | 0,142929            |



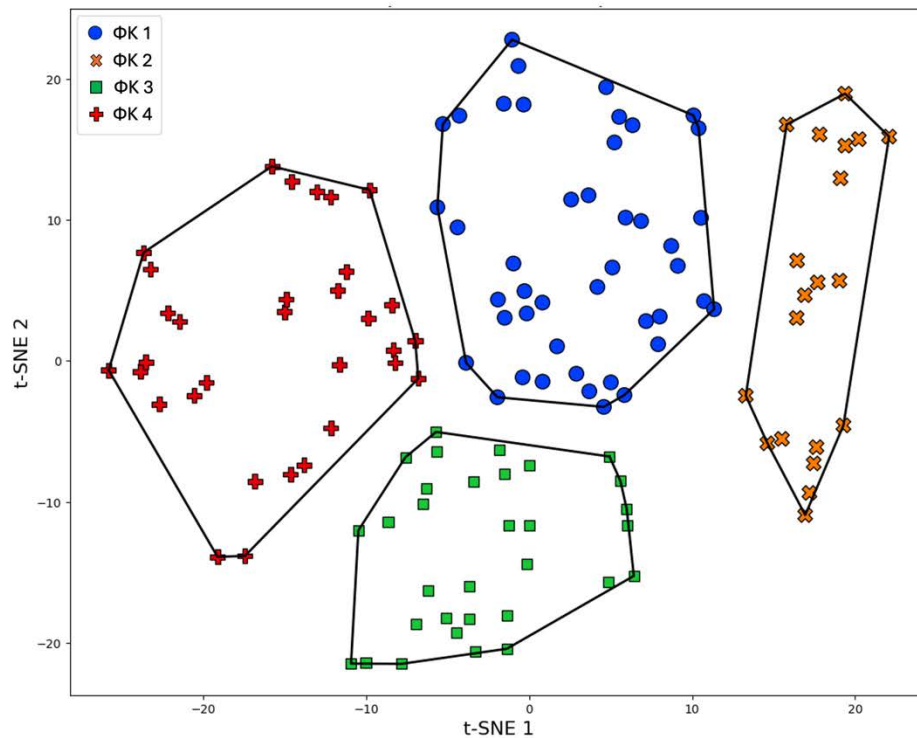


Рисунок 3.77 — Распределение фенотипических кластеров пациентов, получавших терапию омализумабом по результатам агломеративной кластеризации

Подробное описание количественных и категориальных показателей на инициальном этапе терапии омализумабом, характеризующих каждый из четырех ФК, представлены в таблицах 3.32–3.33, последовательно количественные и категориальные признаки.

Так, для пациентов **ФК1** была характерна следующая комбинация признаков: самые молодые, ( $30 \pm 8$ ; 95% ДИ: 27 – 32;  $p < 0,0001$ ) с нормальным ИМТ (Ме 25 [22; 28];  $p < 0,0001$ ), и наибольшей частотой сопутствующей ХиндК, (50%,  $p \leq 0,0489$ ).

В рамках **ФК2** преобладали пациенты с сочетанием признаков: зрелый возраст (2-й период), с наибольшим весом, 36,7% пациентов страдали ожирением, ( $33,1$  [25,8 – 36,7];  $p < 0,0001$ ), наименьшей длительностью ХСК и низкой частотой встречаемости сопутствующей ХиндК, (20%,  $p \leq 0,0489$ ), высокой частотой СД, (16,7%,  $p \leq 0,0309$ ).

**ФК3** отличался следующей совокупностью характеристик: пациенты пожилые и зрелого возраста (2-й период), продолжительность клинических признаков ХСК в 5-6 раз дольше других кластеров, (124 [54 – 212];  $p < 0,0001^*$ ), с наименьшими значениями уровней ЭозК, (35 [0 – 100];  $p < 0,0001^*$ ), и tIgE, (37 [11 – 115];  $p < 0,0166^*$ ), исходно.

В группе **ФК4** встречались пациенты с сочетанием признаков: с самым высоким уровнем ЭозК, (294 [202 – 355];  $p < 0,0001$ ), базофилов (45 [20 – 100];  $p < 0,0001^*$ ), и tIgE (166 [81 – 297];  $p < 0,0166^*$ ).

Таблица 3.32 — Количественные признаки пациентов в зависимости от распределения по ФК

| Показатели                                        | ФК   | данные         |                 |    | p                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------|------|----------------|-----------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   |      | M ± SD /<br>Me | 95% ДИ /<br>IQR | n  |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )                          | ФК 1 | 22,0           | 20,4 – 24,6     | 42 | <b>&lt; 0,0001*</b><br><b>p<sub>ФК 2 – ФК 1</sub> &lt; 0,0001</b><br><b>p<sub>ФК 3 – ФК 1</sub> = 0,0026</b><br><b>p<sub>ФК 4 – ФК 1</sub> = 0,0009</b><br><b>p<sub>ФК 3 – ФК 2</sub> = 0,0236</b><br><b>p<sub>ФК 4 – ФК 2</sub> = 0,0236</b>          |
|                                                   | ФК2  | 33,1           | 25,8 – 36,7     | 30 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК3  | 24,5           | 23,3 – 29,5     | 26 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК4  | 26,8           | 23,1 – 28,5     | 30 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Возраст (лет)                                     | ФК1  | 30 ± 8         | 27 – 32         | 42 | <b>&lt; 0,0001*</b><br><b>p<sub>ФК 1 – ФК 2</sub> &lt; 0,0001</b><br><b>p<sub>ФК 1 – ФК 3</sub> &lt; 0,0001</b><br><b>p<sub>ФК 1 – ФК 4</sub> &lt; 0,0001</b><br><b>p<sub>ФК 2 – ФК 4</sub> &lt; 0,0001</b><br><b>p<sub>ФК 3 – ФК 4</sub> = 0,0005</b> |
|                                                   | ФК 2 | 57 ± 9         | 54 – 60         | 30 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК 3 | 57 ± 12        | 52 – 62         | 26 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК 4 | 43 ± 13        | 38 – 47         | 30 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Длительность<br>симптомов<br>(месяцы)             | ФК 1 | 24             | 11 – 36         | 42 | <b>&lt; 0,0001*</b><br><b>p<sub>ФК 3 – ФК 1</sub> = 0,0001</b><br><b>p<sub>ФК 3 – ФК 2</sub> &lt; 0,0001</b><br><b>p<sub>ФК 4 – ФК 3</sub> = 0,0146</b>                                                                                                |
|                                                   | ФК 2 | 18             | 12 – 30         | 30 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК 3 | 124            | 54 – 212        | 26 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК 4 | 28             | 15 – 62         | 30 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| UAS7 исходно                                      | ФК 1 | 30             | 24 – 36         | 42 | 0,2733                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                   | ФК 2 | 26             | 20 – 31         | 30 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК 3 | 34             | 24 – 38         | 26 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК 4 | 29             | 24 – 38         | 30 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| DLQI исходно                                      | ФК1  | 11             | ±6              | 15 | 0,123                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                   | ФК 2 | 11             | ±5              | 15 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК 3 | 10             | ±2              | 10 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК4  | 15             | ±6              | 10 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Эозинофилы абс<br>(10 <sup>9</sup> /л)<br>исходно | ФК1  | 100            | 40 – 145        | 42 | <b>&lt; 0,0001*</b><br><b>p<sub>ФК 4 – ФК 1</sub> &lt; 0,0001</b><br><b>p<sub>ФК 4 – ФК 2</sub> &lt; 0,0001</b><br><b>p<sub>ФК 4 – ФК 3</sub> &lt; 0,0001</b>                                                                                          |
|                                                   | ФК2  | 80             | 0 – 107         | 30 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК 3 | 35             | 0 – 100         | 26 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК4  | 294            | 202 – 355       | 30 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Уровень tIgE<br>Исходно<br>(МЕ/мл)                | ФК 1 | 134            | 33 – 211        | 42 | <b>0,0166*</b><br><b>p<sub>ФК 4 – ФК 3</sub> = 0,0089</b>                                                                                                                                                                                              |
|                                                   | ФК 2 | 94             | 28 – 233        | 30 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК 3 | 37             | 11 – 115        | 26 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК 4 | 166            | 81 – 297        | 30 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Базофилы<br>абс. кл/мкл<br>исходно                | ФК 1 | 0              | 0 – 10          | 42 | <b>&lt; 0,0001*</b><br><b>p<sub>ФК 4 – ФК 1</sub> &lt; 0,0001</b><br><b>p<sub>ФК 4 – ФК 2</sub> = 0,0003</b><br><b>p<sub>ФК 4 – ФК 3</sub> &lt; 0,0001</b>                                                                                             |
|                                                   | ФК2  | 0              | 0 – 20          | 30 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК3  | 0              | 0 – 10          | 26 |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                   | ФК 4 | 45             | 20 – 100        | 30 |                                                                                                                                                                                                                                                        |

Таблица 3.33 — Категориальные признаки пациентов в зависимости от распределения по фенотипам

| Показатели                                                         | ФК                     |                        |                       |                       | P                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    | ФК 1                   | ФК 2                   | ФК 3                  | ФК 4                  |                                                                                                                                                 |
| Пол<br>женский<br>мужской                                          | 31 (73,8)<br>11 (26,2) | 25 (83,3)<br>5 (16,7)  | 22 (84,6)<br>4 (15,4) | 21 (70,0)<br>9 (30,0) | 0,4537                                                                                                                                          |
| Наличие хронической индуцированной крапивницы                      | 21 (50,0)              | 6 (20,0)               | 11 (42,3)             | 15 (50,0)             | <b>0,0489*</b>                                                                                                                                  |
| Ангиоотек                                                          | 35 (83,3)              | 25 (83,3)              | 23 (88,5)             | 24 (80,0)             | 0,8649                                                                                                                                          |
| Бронхиальная астма                                                 | 1 (2,4)                | 0 (0,0)                | 3 (11,5)              | 2 (6,7)               | 0,1740                                                                                                                                          |
| Атопический риноконъюнктивит                                       | 5 (11,9)               | 2 (6,7)                | 5 (19,2)              | 2 (6,7)               | 0,3917                                                                                                                                          |
| Атопический анамнез                                                | 8 (19,0)               | 4 (13,3)               | 6 (23,1)              | 5 (16,7)              | 0,8097                                                                                                                                          |
| Аутоимунная коморбидность                                          | 9 (21,4)               | 7 (23,3)               | 9 (34,6)              | 5 (16,7)              | 0,4451                                                                                                                                          |
| Патология ЖКТ                                                      | 2 (4,8)                | 6 (20,0)               | 4 (15,4)              | 2 (6,7)               | 0,1535                                                                                                                                          |
| СД                                                                 | 0 (0,0)                | 5 (16,7)               | 2 (7,7)               | 1 (3,3)               | <b>0,0309*</b><br><b>p<sub>ФК 1 – ФК 2</sub> = 0,0366</b>                                                                                       |
| Системные ГКС в анамнезе                                           | 4 (9,5)                | 3 (10,0)               | 2 (7,7)               | 2 (6,7)               | 0,9618                                                                                                                                          |
| Непереносимость НПВП                                               | 6 (14,3)               | 6 (20,0)               | 6 (23,1)              | 5 (16,7)              | 0,8097                                                                                                                                          |
| Общий IgE ≤40 ЕД/мл                                                | 13 (31,0)              | 11 (36,7)              | 15 (57,7)             | 3 (10,0)              | <b>0,0021*</b><br><b>p<sub>ФК 3 – ФК 4</sub> = 0,0008</b>                                                                                       |
| Базопения ≤20 кл\мкл                                               | 22 (52,4)              | 16 (53,3)              | 17 (65,4)             | 4 (13,3)              | <b>0,0004*</b><br><b>p<sub>ФК 1 – ФК 4</sub> = 0,0034</b><br><b>p<sub>ФК 2 – ФК 4</sub> = 0,0041</b><br><b>p<sub>ФК 3 – ФК 4</sub> = 0,0004</b> |
| Эозинопения, абс. (%) ≤50 кл\мкл                                   | 11 (26,2)              | 10 (33,3)              | 11 (42,3)             | 0 (0,0)               | <b>0,0016*</b><br><b>p<sub>ФК 1 – ФК 4</sub> = 0,0093</b><br><b>p<sub>ФК 2 – ФК 4</sub> = 0,0027</b><br><b>p<sub>ФК 3 – ФК 4</sub> = 0,0004</b> |
| Сочетание лабораторных параметров IgG антиТПО + IgE менее 40 ЕД/мл | 5 (11,9)               | 4 (13,3)               | 6 (23,1)              | 0 (0,0)               | 0,0629                                                                                                                                          |
| IgG анти-ТПО<br>-<br>+                                             | 35 (83,3)<br>7 (16,7)  | 20 (66,7)<br>10 (33,3) | 18 (69,2)<br>8 (30,8) | 25 (83,3)<br>5 (16,7) | 0,2352                                                                                                                                          |

По результатам агломеративной кластеризации на следующем этапе исследования были рассмотрены особенности ответа на терапию омализумабом на различных сроках в зависимости от характеристик установленных фенотипических кластеров пациентов с тяжелой ХСК.

### 3.3.3.2 Эффективность терапии Омализумабом в зависимости от продолжительности терапии и фенотипических признаков пациентов с тяжелой хронической спонтанной крапивницей по данным анкет UCT и DLQI

При изучении характера ответа на терапию омализумабом в отдельных ФК тяжелой ХСК расчеты проводились в определённые временные интервалы, а именно на 4, 8, 12, 16, и 20-ой неделях со дня старта ГИБТ для каждого ФК по двум направлениям относительно основных показателей инструментальных исследований: дерматологический контроль КЖ по индексу DLQI и контроль течения ХСК по баллам UCT, (критерии ответа по данным индекса см. в главе 2 «Материалы и методы»).

На инициальном этапе в общей когорте пациентов с тяжелой ХСК (таблица 3.31) индекс DLQI колеблется от 6 до 24 баллов, что соответствует преимущественно очень сильному влиянию на КЖ больного. В таблице 3.34 представлены показатели анкеты DLQI на наиболее отдаленных контрольных точках терапии омализумабом, на 16-й и 20-й неделях лечения. Хотя по представленным данным достоверных различий между ФК не определено, но в ФК3 судя по значениям IQR у половины больных на 16-ой и на 20-ой неделях лечения индекс DLQI соответствует незначительному влиянию на КЖ на 20-й неделе и умеренному влиянию на КЖ на 16-ой неделе, когда в 1,2-ом и 4-ом ФК цифры чуть выше в сторону ухудшения результата, то есть «умеренное влияние» на КЖ присутствует в обеих контрольных точках. Эта тенденция послужила дополнительным стимулом для последующего анализа.

Таблица 3.34 — Изменение Индекс дерматологического качества жизни DLQI у пациентов на фоне на 16-й и 20-ой недели терапии омализумабом

| Признак                    | № ФК | Me (IQR)       | p       |
|----------------------------|------|----------------|---------|
| Уровень DLQI к 16-й неделе | 1    | 2 (0-4)        | p=0.062 |
|                            | 2    | 0 (0-2)        |         |
|                            | 3    | <b>3 (1-6)</b> |         |
|                            | 4    | 0 (0-1)        |         |
| Уровень DLQI к 20-й неделе | 1    | 1 (0-4)        | p=0.099 |
|                            | 2    | 1 (0-2)        |         |
|                            | 3    | <b>3 (1-5)</b> |         |
|                            | 4    | 0 (0-0)        |         |

Далее в установленные контрольные сроки терапии омализумабом было проведено сравнение значения тестов контроля ХСК (UCT) и дерматологического контроля КЖ объединенной когорты пациентов 1-го, 2-го и 4-го ФК с пациентами ФК3. Результаты отражены в таблице 3.35. В таблицу были включены только достоверные различия. 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 ME 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, свидетельствуя о наличии более выраженного («незначительного» по баллам) влияния на КЖ пациентов.

Таблица 3.35 — Уровень UCT и DLQI в зависимости от нахождения в кластере/фенотипе №3

| Точка мониторинга | Группы сравнения                       | ME (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)    |          |

Исходя из вышесказанного, ФК3 имел наихудшие показатели индексов контроля ХСК (UCT) и дерматологического контроля КЖ при ХСК (DLQI). Это подтверждают данные по оценке активности ХСК согласно опроснику UAS7, таблица 3.36. Менее 7 баллов по опроснику 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 3.36 — Сравнение доли показателей индекса UAS7 менее 7 баллов и 7 и более баллов у пациентов ФК 3 в зависимости от срока терапии Омализумабом

| Показатели       | Категории<br>ответа | ФК3       |           | p     |
|------------------|---------------------|-----------|-----------|-------|
|                  |                     | нет       | да        |       |
| Инициация (UAS7) | нет                 | 91 (94,8) | 21 (87,5) | 0,197 |
|                  | есть                | 5 (5,2)   | 3 (12,5)  |       |
| 4 недели (UAS7)  | нет                 | 57 (60,0) | 17 (73,9) | 0,216 |
|                  | есть                | 38 (40,0) | 6 (26,1)  |       |
| 16 недель (UAS7) | нет                 | 29 (30,5) | 12 (52,2) | 0,050 |
|                  | есть                | 66 (69,5) | 11 (47,8) |       |
| 24 недели (UAS7) | нет                 | 19 (22,1) | 9 (40,9)  | 0,072 |
|                  | есть                | 67 (77,9) | 13 (59,1) |       |

Таким образом, были проанализированы изменения значений итоговых баллов UCT в зависимости от срока лечения омализумабом, результаты которых схематично представлены в серии рисунков 3.78–3.82. Рисунки расположены в логической последовательности процесса увеличения сроков терапии в неделях всех 4-х ФК, рисунки 3.78–3.80, и дополнительно уточняющие схемы для ФК4 с включением дерматологического индекса КЖ – DLQI, (рисунки 3.81–3.82).

На рисунках 3.78–3.82 отражены достоверные различия между ФК – на графиках, в прямоугольниках разного цвета обозначена медиана (Me), а отдельно в белом прямоугольнике отмечена степень достоверности различий. С целью большей иллюстративности описание схем приводится в комплексе.

К 12-й неделе терапии омализумабом пациенты в ФК3 имели самый плохой ответ на терапию в сравнении с остальными группами пациентов, (рисунок 3.78). К 16-й неделе терапии омализумабом пациенты в 3-ем и 1-м ФК имели наихудший ответ на терапию в сравнении с остальными пациентами, рисунок 3.79. К 20-й неделе терапии пациенты в ФК3 имели наименьшее значение баллов по UCT, соответственно, сохранялся неудовлетворительный ответ на лечение в сравнении с остальными пациентами, рисунок 3.80. При этом нахождение пациента в ФК4 являлось хорошим предиктором ответа на терапию омализумабом к 20-й неделе по UCT, рисунок 3.81, и лучшего дерматологического КЖ по DLQI, рисунок 3.82.

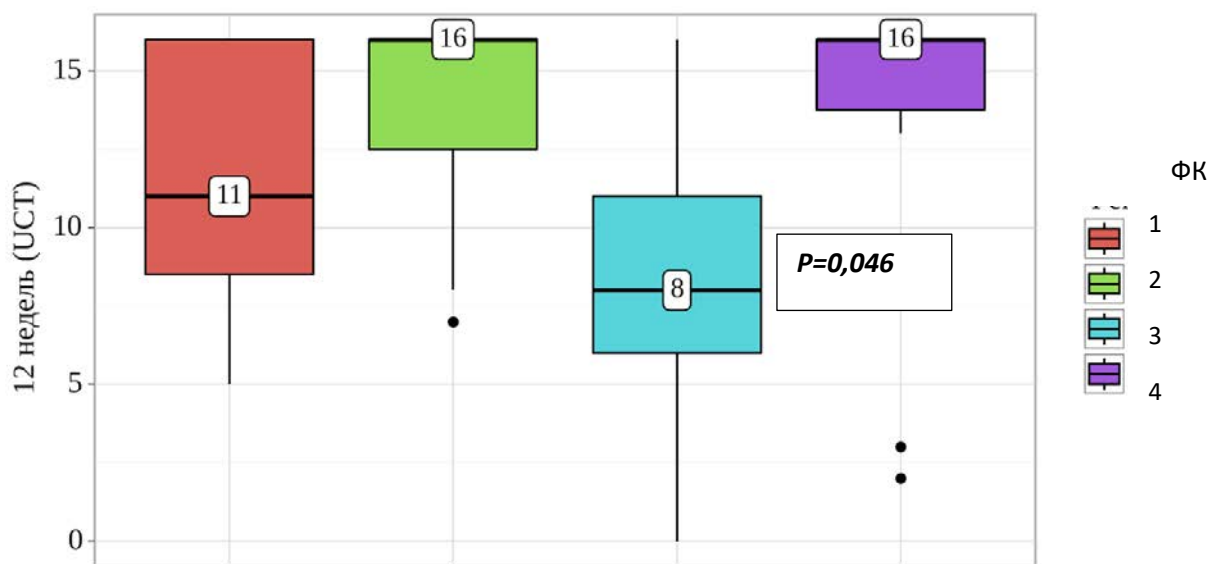


Рисунок 3.78 — Анализ показателя "12 недель (UCT)" в зависимости от кластера/ фенотипа.

Для количественных признаков, имеющих отличное от нормального распределение, использовали следующие описательные статистики: медиана (Me); нижнее и верхнее квартили (Q1 – Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю: отличное от нормального распределение, выполнялось с помощью Н-критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна.

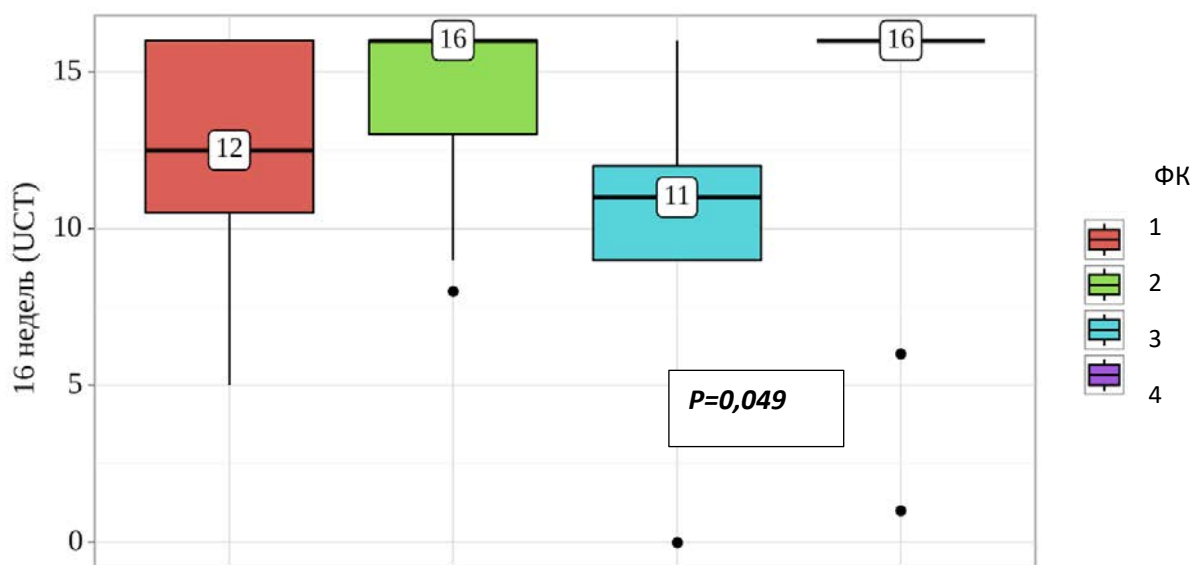


Рисунок 3.79 — Анализ показателя "16 недель (UCT)" в зависимости от кластера/фенотипа

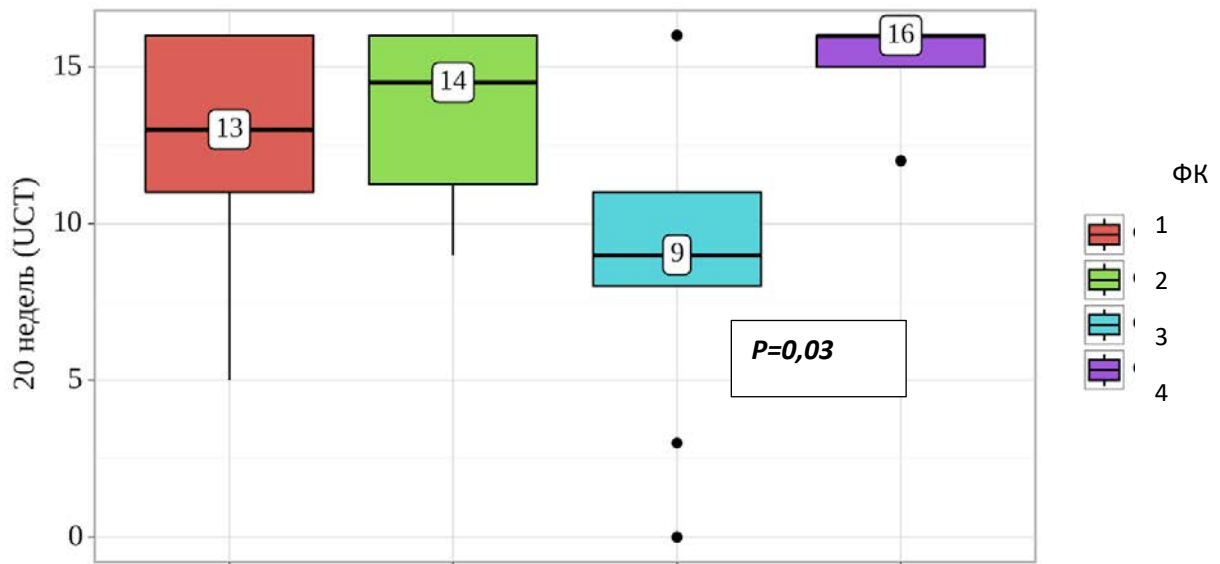


Рисунок 3.80 — Анализ показателя "20 недель (UCT)" в зависимости от FK

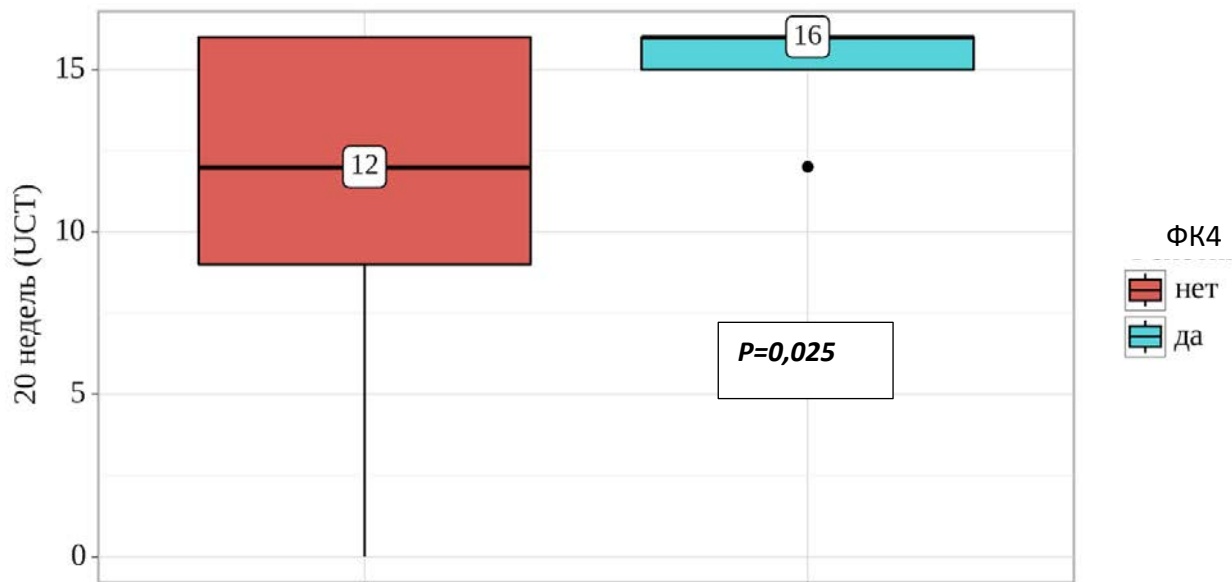


Рисунок 3.81 — Анализ показателя "20 недель (UCT)" в зависимости от кластера/фенотипа №4



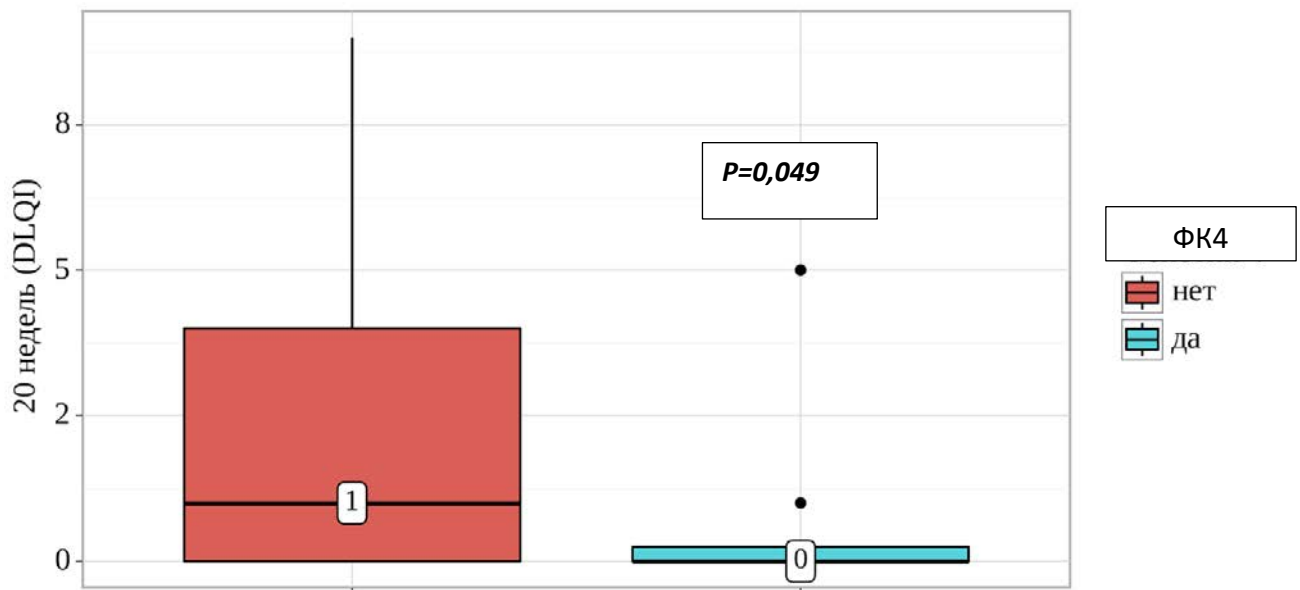


Рисунок 3.82 — Анализ показателя "20 недель (DLQI)" в зависимости от кластера/фенотипа №4

Следовательно, сочетание зрелого возраста, большей продолжительности симптомов ХСК в сочетании с лабораторными параметрами – низким уровнем tIgE и ЭозК на старте терапии омализумабом – является прогностически неблагоприятным для достижения контроля симптомов ХСК и высокого уровня дерматологического КЖ на сроке 16-20-ой неделе терапии омализумабом; и наоборот: высокий инициальный уровень ЭозК, базофилов и tIgE может являться благоприятным сочетанием для достижения контроля симптомов крапивницы при терапии омализумабом.

### 3.3.3.3 Анализ отношения шансов достижения ответа на Омализумабом при хронической спонтанной крапивнице на различных сроках терапии хронической спонтанной крапивницы

В ходе данной работы дискретность характера ответа на омализумаб выявила потребность в уточнении роли в достижении ответа комплекса признаков пациента с ХСК. В соответствии с поставленной задачей был применен статистический метод отношения шансов. Каждый отдельный показатель был проанализирован в зависимости временной точки относительно баллов UAS7. Инструмент UAS7 удобен в клинической практике и позволяет объективно оценить состояние пациента и его индивидуальный ответ на проводимую терапию. Значение UAS7 в интервале менее, но не равно 7-ми баллам соответствовало низкому уровню активности ХСК и указывало на хороший ответ на лечение, UAS 0 соответствует наиболее амбициозной цели-полному ответу на терапию и отсутствию активности заболевания. Все величины исследуемых

фенотипических признаков, превышавшие границы 7-ми баллов, считались угрозой повышения активности ХСК на точке мониторинга.

Анализ отношения шансов достижения ответа на терапию омализумабом проводился у пациентов когорты Генолара (n=53) из-за более детального и полного заполнения регистровой платформы с дополнительными лабораторными маркерами. Характеристики пациентов, получавших Генолар, даны в таблице 3.26 в разделе 3.3.2.

Полученные результаты представлены серией рисунков 3.83–3.87. На рисунках 3,83–3,84 видно, что наиболее значимыми по баллам UAS7 положительными предикторами раннего оптимального ответа (UAS7 менее 7) на 4–8 неделе терапии омализумабом являются: наличие ангиоотеков,). Отрицательное влияние оказывали на ответ на терапию омализумабом: atopический анамнез, наличие сопутствующих заболеваний БА и АРК, на этапе инициации терапии наличие IgG антител к -ТПО в сочетании с низким уровнем общего tIgE и ЭозК, а также сопутствующей ХинК и АИЗ, прием сГКС в анамнезе.

На рисунках 3.85–3.86 через 12–16 неделе положительными предикторами ответа на терапию были определены: наличие ангиоотеков, инициально высокий уровень базофилов и уровня tIgE в крови. Плохими прогностическими признаками ответа на терапию омализумабом (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 аутоиммунной коморбидности. Через 24 недели после начала терапии омализумабом, рисунок 3.87, инициальный высокий уровень (в порядке значимости) базофилов, tIgE, эозинофилов достоверно способствовали увеличению шансов хорошего ответа на омализумаб, только высокий инициальный уровень UAS7 и большая продолжительность симптомов ХСК оставались плохими прогностическими признаками и достоверно отрицательно влияли на ответ на терапию омализумабом через 6 месяцев после старта.

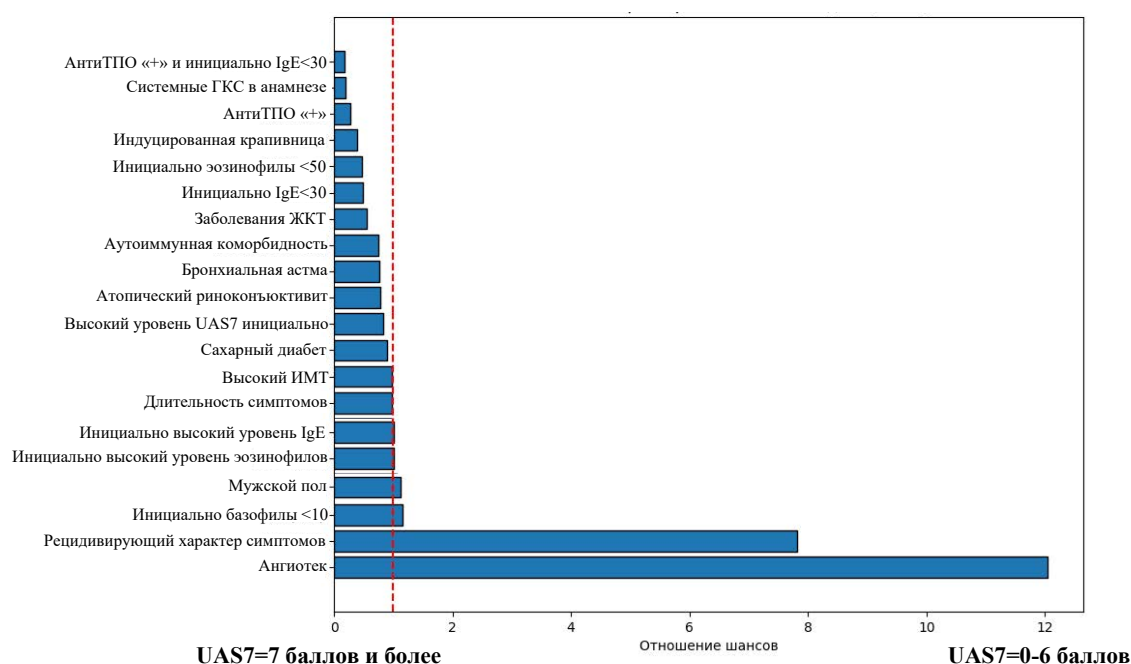


Рисунок 3.83 — Отношение шансов на ответ на терапию омализумабом через 4 недели по шкале UAS7 в зависимости от комплекса инициальных характеристик

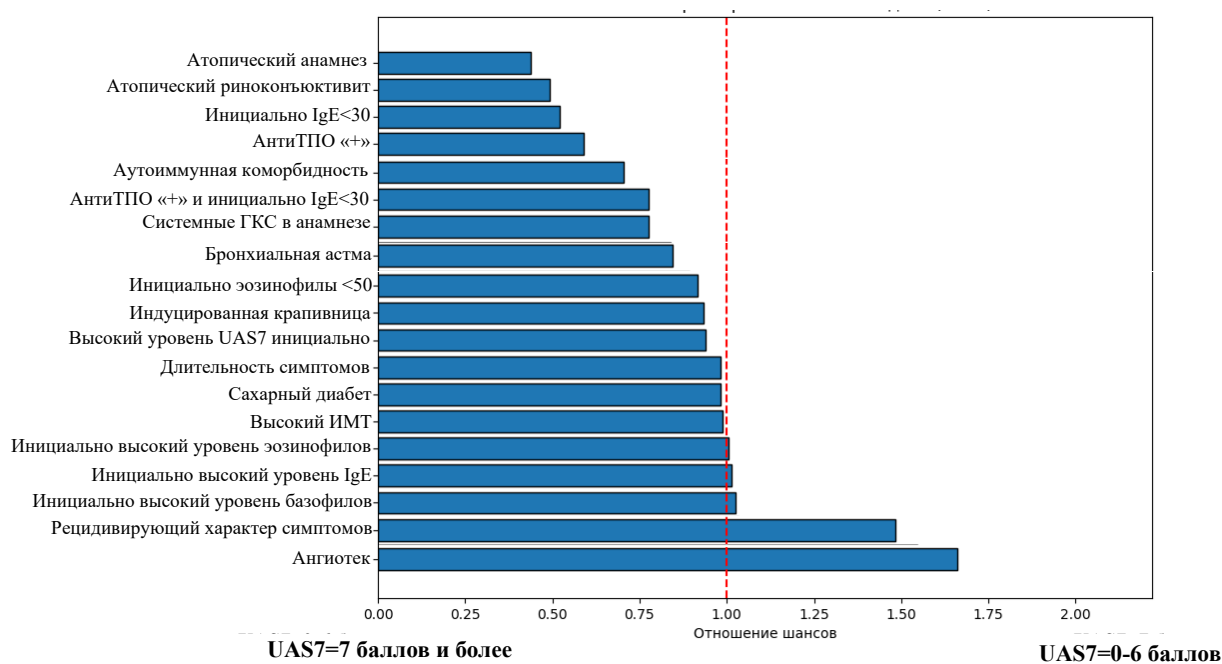


Рисунок 3.84 — Отношение шансов на ответ на терапию омализумабом через 8 недель по шкале UAS7 в зависимости от комплекса инициальных характеристик

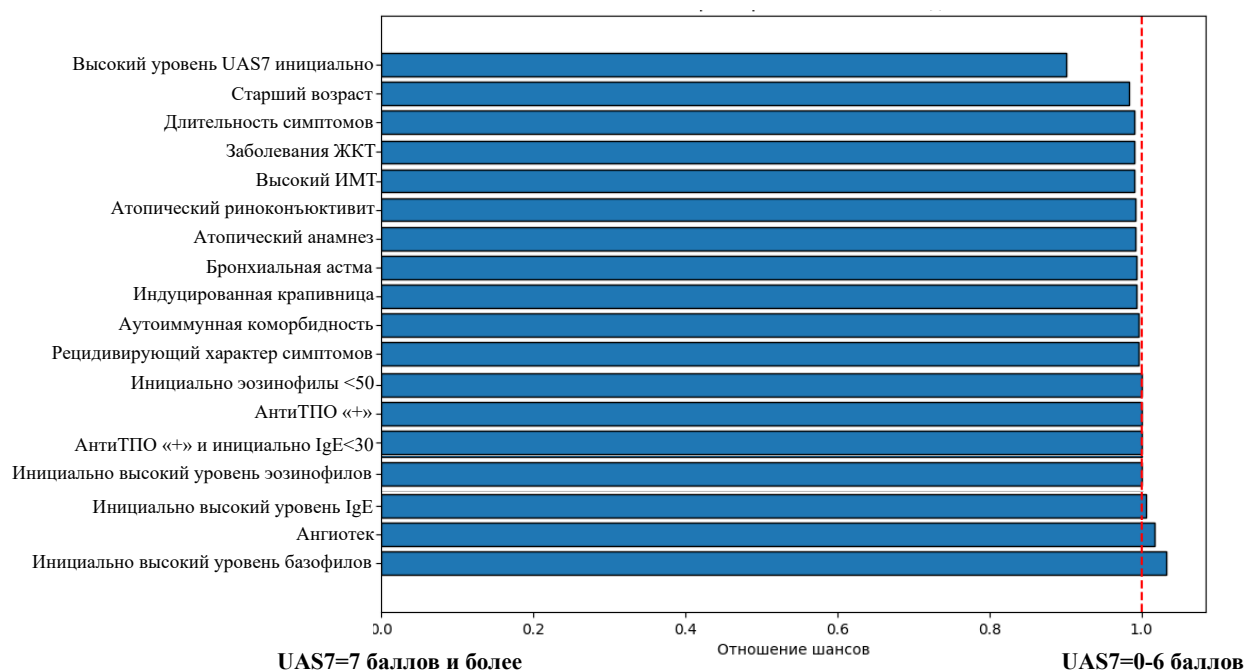


Рисунок 3.85 — Отношение шансов на ответ на терапию омализумабом через 12 недель по шкале UAS7 в зависимости от комплекса инициальных характеристик

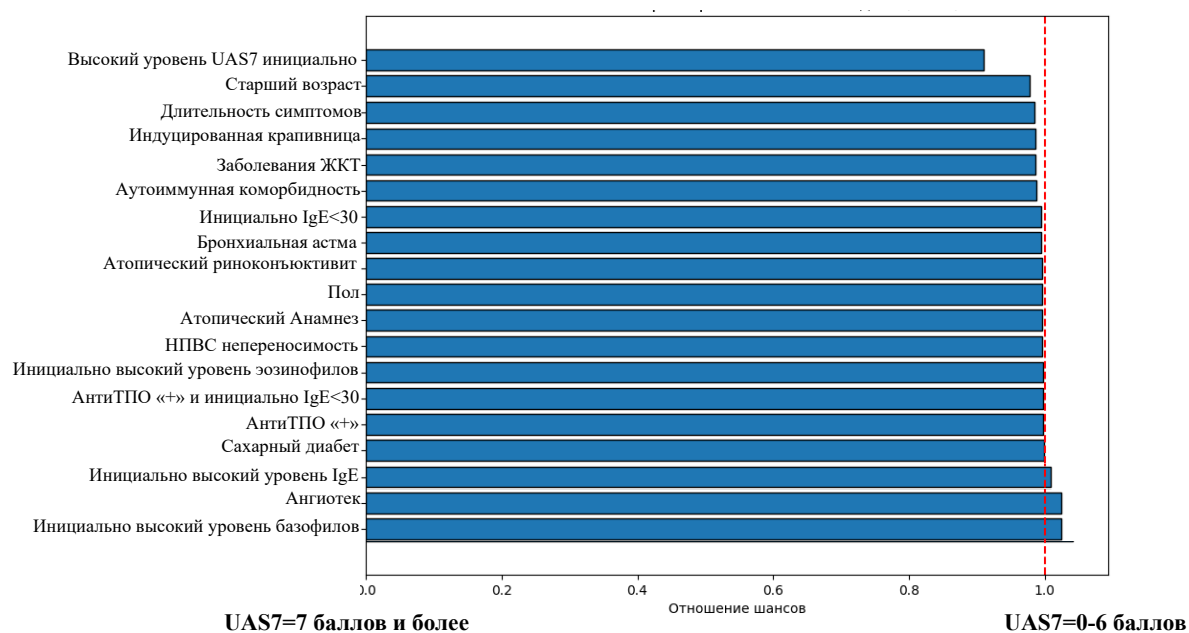


Рисунок 3.86 — Отношение шансов на ответ на терапию омализумабом через 16 недель по шкале UAS7 в зависимости от комплекса инициальных характеристик

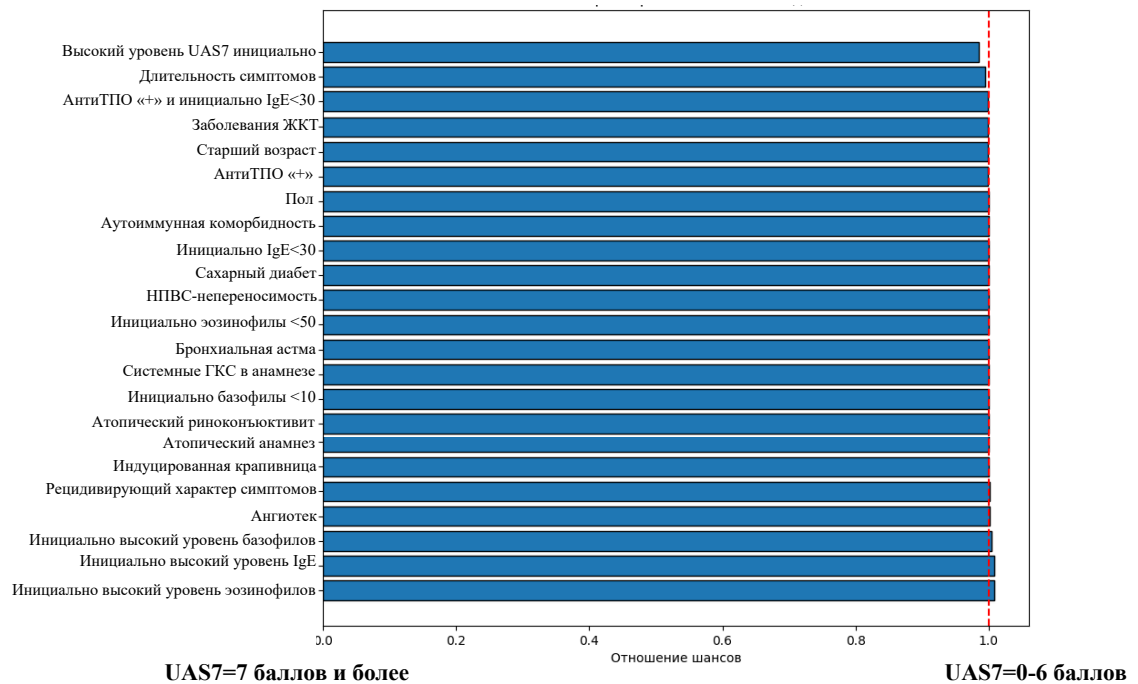


Рисунок 3.87 — Отношение шансов на ответ на терапию омализумабом через 24 недели по шкале UAS7 в зависимости от комплекса инициальных характеристик

### 3.3.3.4 Негативные предикторы достижения «полного ответа» на терапию омализумабом по опроснику оценки активности тяжелой хронической спонтанной крапивницы

В рамках исследования дополнительно был проведен анализ факторов (предикторов), препятствующих достижению «полного ответа» на терапию омализумабом по шкале оценки активности крапивницы (UAS7 = 0 баллов).

На рисунке 3.88 к 4-ой неделе терапии омализумабом наибольшее негативное влияние на «достижение полного ответа» на ГИБТ имели следующие признаки, как наличие сопутствующей БА и АРК, обнаружение 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, индуцированный тип крапивницы в меньшей степени негативно влияли на достижение быстрого «полного ответа» на анти-IgE терапию при ХСК.

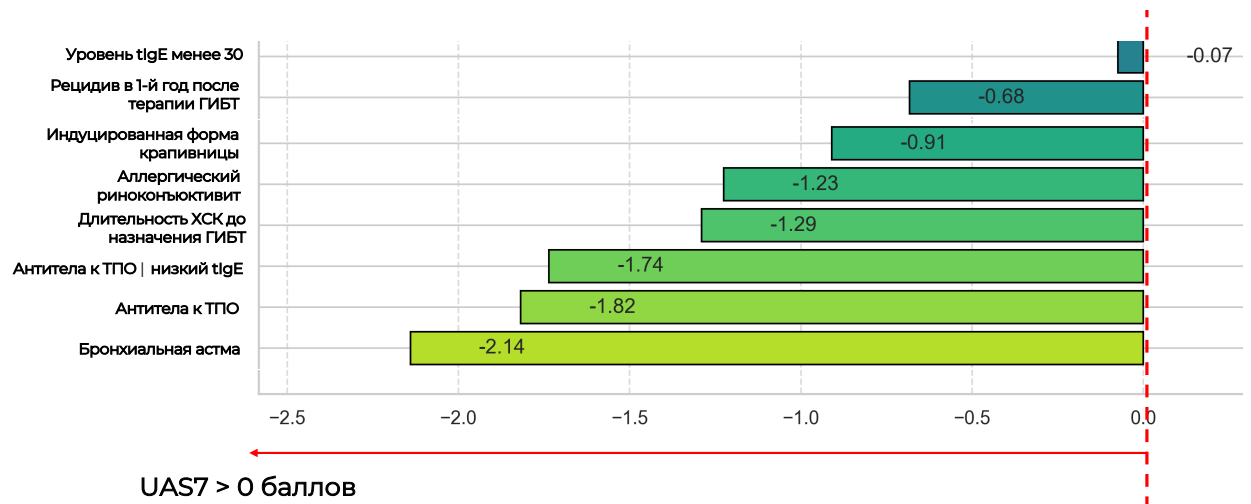


Рисунок 3.88 — Предикторы негативного влияния на «достижение полного ответа» на терапию омализумабом к 4-й неделе терапии

Согласно рисунку 3.89, к 12-й неделе терапии влияние предикторов на достижение «полного ответа» на терапию омализумабом снизилось, наибольшее негативное влияние оказывало наличие сопутствующей индуцированной формы крапивницы (снижение шансов полного ответа на 20%). При этом, на данном этапе лечения были выявлены новые негативные предикторы: присутствие аутоиммунной коморбидности, назначение системных ГКС при обострении крапивницы в анамнезе, входящие в симптомокомплекс ХСК, ангиоотеки, мужской пол.

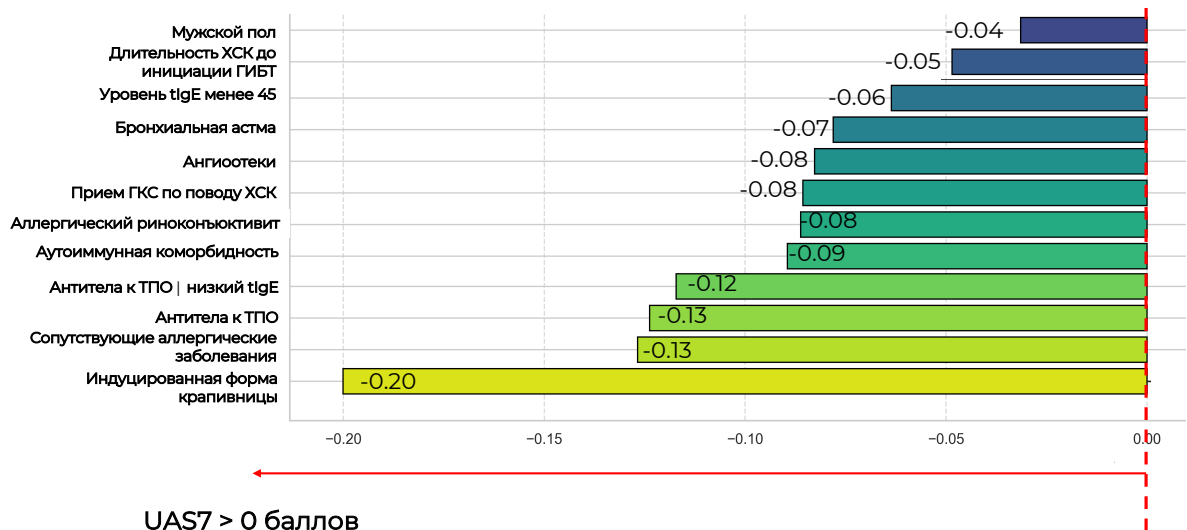


Рисунок 3.89 — Предикторы негативного влияния на достижение «полного ответа» при ХСК на терапию омализумабом на 12-ой неделе терапии

Схема рисунка 3.90 показывает, что к 20-й неделе терапии омализумабом два предиктора сохраняли наибольшее негативное влияние на достижение «полного ответа» на терапию: наличие АРК, а также сочетание положительного титра IgG антител к ТПО и низкого уровня tlgE снижали

шансы «полного ответа» на терапию в 2 раза, каждый признак в отдельности. Значимыми негативными предикторами оставались назначение сГКС и ангиоотеки. Значительный вклад в отсутствие «полного ответа» на терапию омализумабом к 20-й неделе внес более старший возраст пациентов. Логично, что следствием «недостижения полного ответа» на терапию стало возникновение рецидива ХСК в течение первого года окончания ГИБТ.

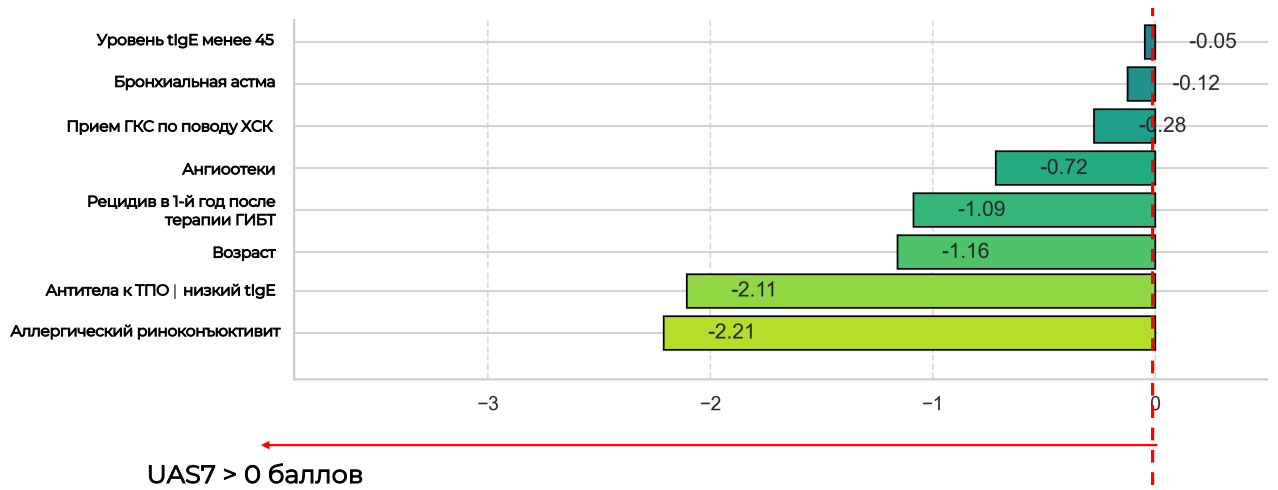


Рисунок 3.90 — Предикторы негативного влияния на «достижение полного ответа» на терапию омализумабом к 20-й недели терапии

К 24-й неделе терапии снизилось количество и значимость влияния предикторов на достижение «полного ответа» на терапию омализумабом у пациентов с ХСК, наличие индуцированной формы крапивницы, сочетание положительного титра IgG антител к ТПО и низкого уровня tIgE снижали шансы «полного ответа» на терапию на 20% по отдельности, остальные факторы практически не влияли на ответ (рисунок 3.91).

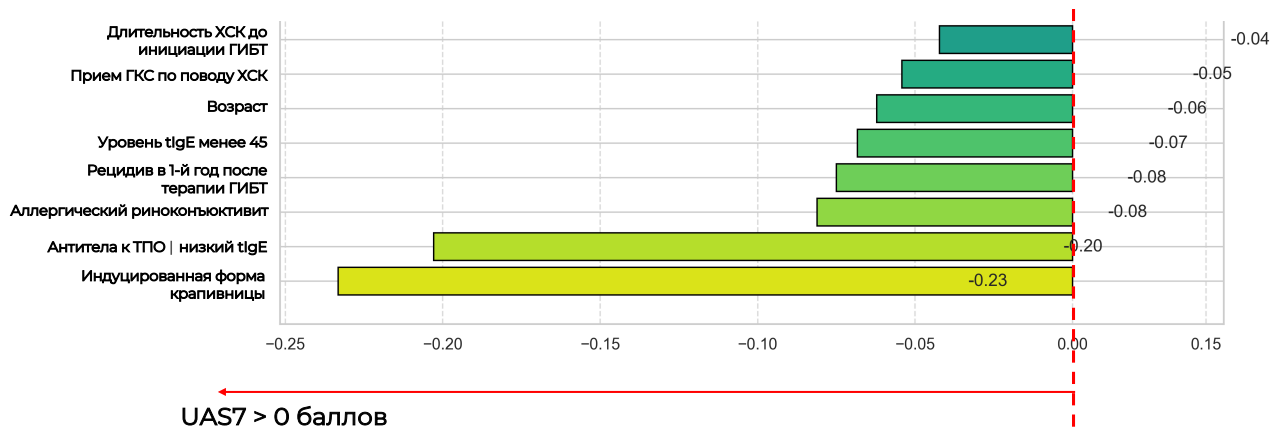


Рисунок 3.91 — Предикторы негативного влияния на «достижение полного ответа» на терапию омализумабом к 24-й недели терапии

В условиях реальной клинической практики информация о предикторах отрицательной, либо положительной динамики ответов является эффективным инструментом для принятия тактических решений, в частности решения о продолжительности биологической терапии.

Рисунок 3.92 отражает стабильность и динамику характера ответа на терапию омализумабом по шкале UAS7. 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, сократилось на 58% к 24 неделе терапии. Так, из 146 пациентов общей когорты, получавших Анти-IgE терапию, почти треть, 25,7%, пациентов на омализумабе от общего количества ( $n=146$  пациентов) не достигала ответа (критерий: по шкале UAS7 = 7 баллов и более) на терапию даже к 24 неделе после инициации лечения омализумабом. При этом, при достижении ответа на терапию к 16 неделе после начала лечения, эти же пациенты и к 24 неделе терапии имели стойкий ответ на терапию (по шкале UAS7).

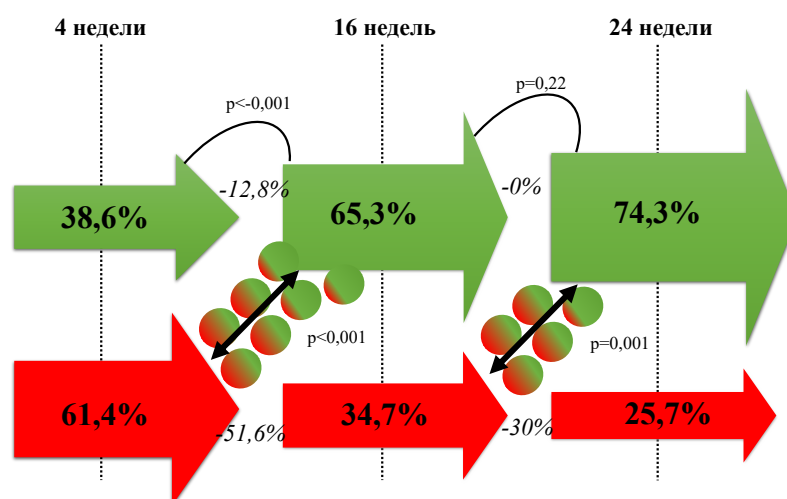


Рисунок 3.92 — Стабильность ответа на терапию омализумабом по шкале UAS7 в динамике к 24 неделе после начала терапии омализумабом

### 3.3.4 Влияние отдельных состояний и факторов пациентов с тяжелой хронической спонтанной крапивницей на стабильность ответа терапии омализумабом

#### 3.3.4.1 Предикторы появления рецидивов у пациентов с хронической спонтанной крапивницей после завершения курса омализумабом

Отдельно была проанализирована когорта пациентов с тяжелой ХСК с возникновением рецидива симптомов в течение первого года после окончания терапии омализумабом. В сводной таблице 3.37 приведены достоверные 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 достоверно более высоким, в 3 раза выше нормы уровнем tIgE исходно и отсутствием антител к тиреопероксидазе.

В группе пациентов с тяжелой ХСК на терапии Ксоларом в течение первого года после окончания терапии отмечена тенденция,  $p=0,083$ , к более частому возникновению рецидивов симптомов у женщин, всего 1 мужчина в когорте; также рецидивы достоверно чаще возникали у пациентов с аутоиммунной коморбидностью.

Таблица 3.37 — Описание количественных и категориальных переменных в зависимости от наличия рецидива у пациентов с тяжелой ХСК в течение 1 года после окончания терапии омализумабом

| Признак                                                                                                                                                              |           | Рецидив +                | Рецидив -                  | p      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------|----------------------------|--------|
| UAS7 (баллы)                                                                                                                                                         | Me [IQR]  | 31,00 [23,50;<br>38,00]  | 25,00 [20,00; 30,00]       | 0,041* |
| ХиндК (%)<br>демографическая форма                                                                                                                                   | Рецидив - | 26 (68,4%)               | 15 (100,0%)                | 0,012* |
|                                                                                                                                                                      | Рецидив+  | 12 (31,6%)               | 0 (0,0%)                   |        |
| Статистика количественных и категориальных переменные в зависимости от наличия рецидива у пациентов с тяжелой ХСК в течение 1 года после окончания терапии Геноларом |           |                          |                            |        |
| tIgE, МЕ/мл                                                                                                                                                          | Me [IQR]  | 63,80 [13,96;<br>135,77] | 188,50 [125,25;<br>333,00] | 0,003* |
| IgG<30 +АнтиТПО+,<br>абс. (%)                                                                                                                                        | Рецидив - | 26 (68,4%)               | 12 (100,0%)                | 0,047* |
|                                                                                                                                                                      | Рецидив+  | 12 (31,6%)               | 0 (0,0%)                   |        |
| Статистика количественных и категориальных переменных в зависимости от наличия рецидива у пациентов с тяжелой ХСК в течение 1 года после окончания терапии Ксоларом  |           |                          |                            |        |
| Аутоиммунная<br>коморбидность, абс. (%)                                                                                                                              | Рецидив - | 47 (83,9%)               | 12 (63,2%)                 | 0,05   |
|                                                                                                                                                                      | Рецидив+  | 9 (16,1%)                | 7 (36,8%)                  |        |

### 3.3.4.2 Сравнение групп пациентов с положительными и отрицательными тестами на анти- IgE и анти-FcεRI антитела

Одним из путей активации тучных клеток при ХСК прямо или косвенно связан с аутоантителами против IgE, а именно анти-IgE и анти-FcεRI. 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-х пациентов определены оба типа антител. В таблице 3.38 представлены сравнительные характеристики группы пациентов с положительными тестами на антитела к IgE и IgE FcεRI и группой пациентов

с отрицательным тестом на вышеупомянутые маркеры. Согласно данным таблицы 3.38 не было найдено достоверных различий по подавляющему большинству показателей, исключение составляет индекс UAS7 на стадии инициации ГИБТ, и группы отличались только по наличию или отсутствию IgE-связанных аутоантител.

Таблица 3.38 — Сравнение характеристик групп пациентов с положительными и отрицательными тестами на Ат к IgE и/или рецептору IgE FcεRI

| Признак                                                                                                                                                                                       | Ат к IgE или<br>рецептору IgE FcεRI + | Ат к IgE или<br>рецептору IgE FcεRI - | P            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| Пол                                                                                                                                                                                           |                                       |                                       |              |
| женский                                                                                                                                                                                       | 24 (100%)                             | 12 (46%)                              | <0,001       |
| мужской                                                                                                                                                                                       | 0 (0%)                                | 14 (54%)                              |              |
| Индукцируемая крапивница                                                                                                                                                                      | 9 (38%)                               | 11 (42%)                              | 0,729        |
| Ангиоотек                                                                                                                                                                                     | 19 (79%)                              | 22 (85%)                              | 0,616        |
| Рецидив                                                                                                                                                                                       | 12 (50%)                              | 8 (31%)                               | 0,2          |
| Аутоимунная коморбидность                                                                                                                                                                     | 3 (13%)                               | 7 (27%)                               | 0,153        |
| Атопический анамнез                                                                                                                                                                           | 5 (21%)                               | 4 (15%)                               | 0,616        |
| Бронхиальная астма                                                                                                                                                                            | 2 (8%)                                | 0 (0%)                                | 0,138        |
| Атопический риноконъюнктивит                                                                                                                                                                  | 4 (17)                                | 3 (12%)                               | 0,597        |
| ГКС                                                                                                                                                                                           | 2 (8%)                                | 3 (12%)                               | 0,7          |
| АнтиТПО+                                                                                                                                                                                      | 5 (21%)                               | 7 (27%)                               | 0,559        |
| tIgE<30                                                                                                                                                                                       | 7 (29%)                               | 6 (23%)                               | 0,56         |
| Эозинофилы <100                                                                                                                                                                               | 5 (21%)                               | 5 (19%)                               | 0,828        |
| Базофилы <30                                                                                                                                                                                  | 11 (46%)                              | 9 (35%)                               | 0,419        |
| Патология ЖКТ                                                                                                                                                                                 | 4 (17%)                               | 5 (19%)                               | 0,814        |
| Гипертоническая болезнь                                                                                                                                                                       | 3 (13%)                               | 3 (12%)                               | 0,92         |
| Онкология                                                                                                                                                                                     | 0 (0%)                                | 2 (8%)                                | 0,166        |
| Сахарный диабет                                                                                                                                                                               | 0 (0%)                                | 1 (4%)                                | 0,332        |
| <b>Количественные признаки</b>                                                                                                                                                                |                                       |                                       |              |
| ИМТ                                                                                                                                                                                           | 25 (21-29)                            | 25 (23-32)                            | 0,379        |
| Возраст                                                                                                                                                                                       | 47 (34-55)                            | 45 (32-57)                            | 0,812        |
| Длительность симптомов (мес)                                                                                                                                                                  | 24,5 (11-76)                          | 25,5 (15,5-68,5)                      | 0,683        |
| Общий IgE                                                                                                                                                                                     | 37,4 (14,8-226)                       | 99,9 (32-178)                         | 0,733        |
| Эозинофилы                                                                                                                                                                                    | 109 (50-150)                          | 105 (65-200)                          | 0,382        |
| Базофилы                                                                                                                                                                                      | 10 (0-30)                             | 30 (0-52,5)                           | 0,247        |
| СРБ                                                                                                                                                                                           | 2,5 (0,6-6,3)                         | 3,5 (1,3-5,9)                         | 0,503        |
| UAS7 1 точка                                                                                                                                                                                  | 32 (24,3-37,8)                        | 24 (18,8-30,3)                        | <b>0,058</b> |
| UAS7 2 точка                                                                                                                                                                                  | 15 (1,3-32)                           | 4,5 (0-18)                            | 0,085        |
| UAS 3 точка                                                                                                                                                                                   | 4 (0-22)                              | 2,5 (0-14,3)                          | 0,386        |
| UAS 4 точка                                                                                                                                                                                   | 0 (0-15)                              | 0 (0-16)                              | 0,691        |
| UAS7 5 точка                                                                                                                                                                                  | 4 (0-18)                              | 0 (0-14)                              | 0,345        |
| UAS7 6 точка                                                                                                                                                                                  | 5 (0-13)                              | 0 (0-12)                              | 0,292        |
| UAS7 7 точка                                                                                                                                                                                  | 0 (0-14)                              | 0 (0-6)                               | 0,518        |
| Примечание — Точки мониторинга UAS7: 1- инициация ГИБТ, 2–4 недели терапии, 3 – 8 недель терапии, 4 – 12 недель терапии, 5 - 16 недель терапии, 6 - 20 недель терапии, 7 - 24 недели терапии. |                                       |                                       |              |

### 3.3.4.3 Характер ответа на терапию омализумабом у пациентов с хронической спонтанной крапивницей на фоне активного онкологического заболевания

Опубликованные данные по эффективности и безопасности применения омализумаба при ХСК у пациентов с сопутствующим онкологическим заболеванием единичны и обсуждаются в 2-публикациях. Влияние данной группы сопутствующих заболеваний на подходы к назначению анти-IgE терапии, тем более характер ответов на омализумаб практически отсутствуют. В одном популяционном КИ не было выявлено связи между ХК и онкологическим спектром заболеваний, а два КИ показали повышенный риск рака у пациентов с ХК [621].

В общей исследуемой когорте пациентов с ХСК у 9 человек имелись активные онкозаболевания, в таблице 3.39 и на рисунке 3.93 представлены их характеристики.

Таблица 3.39 — Характеристики пациентов с тяжелой хронической спонтанной крапивницей и активными онкозаболеваниями

| Признак                               | Значение абс. (%)<br>Me (IQR) |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| Пол                                   |                               |
| Женский                               | 7 (78%)                       |
| Мужской                               | 2 (22%)                       |
| Возраст                               | 52 (29,5-59)                  |
| Длительность симптомов ХСК (месяцы)   | 74 (36-181)                   |
| ИМТ                                   | 23,9 (20,1-27)                |
| Эозинофилии инициально                | 0,12 (0,015-0,9)              |
| tIgE инициально                       | 81,4 (37,7-320,5)             |
| Сопутствующие atopические заболевания |                               |
| Риноконъюнктивит                      | 2 (22%)                       |
| Бронхиальная астма                    | 0                             |
| Атопический дерматит                  | 0                             |
| Непереносимость НПВП                  | 1 (11%)                       |
| Ангиоотеки                            | 1 (11%)                       |

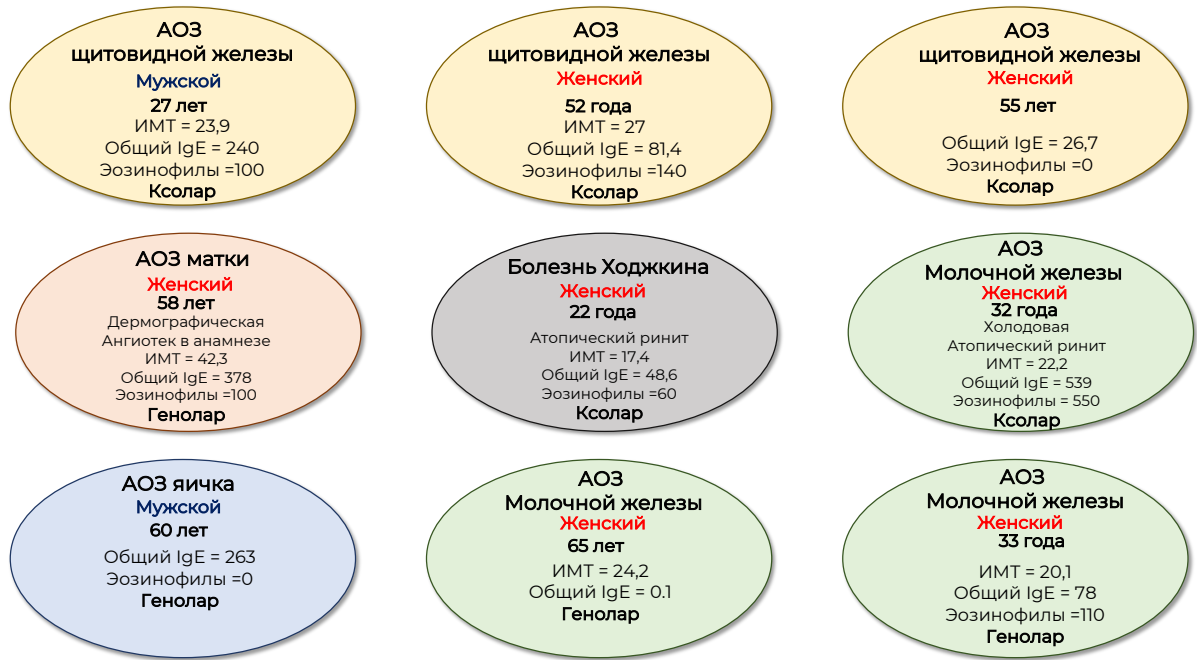


Рисунок 3.93 — Характеристики пациентов с тяжелой хронической спонтанной крапивницей на фоне активной онкологической коморбидности

На рисунках 3.94–3.95 последовательно графически представлены динамика баллов контроля симптомов ХСК по UAS7 и баллов анкеты DLQI в точках мониторинга ответа на терапию Омализумабом.

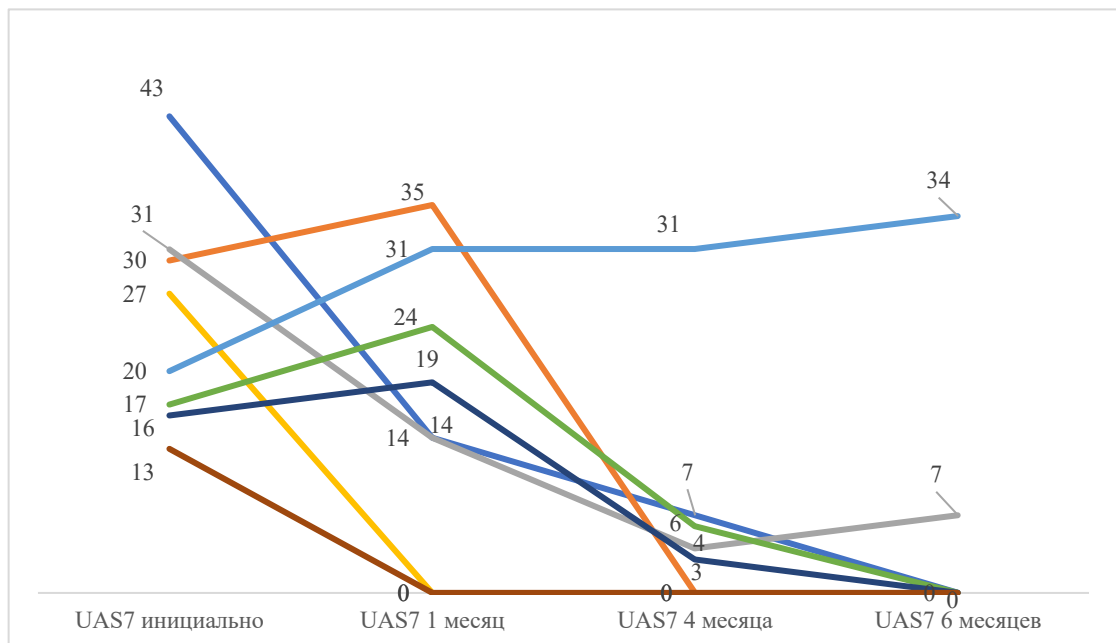


Рисунок 3.94 — Динамика тяжести симптомов после старта терапии омализумабом у пациентов с активными онкозаболеваниями по UAS7

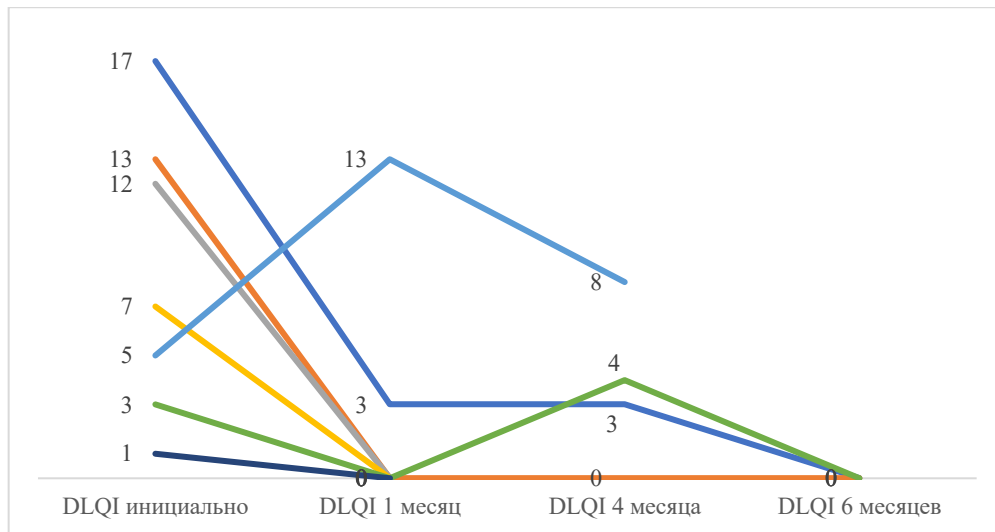


Рисунок 3.95 — Динамика уровня дерматологического качества жизни (DLQI) после старта терапии Омализумабом у пациентов с активными онкозаболеваниями

Среди когорты пациентов с активными онкозаболеваниями 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 пациента отмечен низкий уровень ЭозК и tIgE и аутоиммунная коморбидность (псориаз). Индекс UAS7 был равен 20 баллам на старте терапии, на 24 неделе терапии возрос до 34 баллов, рисунок 3.94. Общий балл DLQI на старте терапии соответствовал значению 4, а через 24 недели терапии поднялся до 8, рисунок 3.95. Остальные пациенты как по UAS7 (рисунок 3.94), так по DLQI (рисунок 3.95) достигли полного ответа к 6 месяцам терапии.

Таким образом, применение омализумаба у пациентов с тяжелым течением ХСК на фоне активных онкологических заболеваний показало свой безопасный профиль, и по результатам данной ограниченной выборки можно утверждать, что дополнительных сигналов по снижению эффективности анти IgE терапии не получено. Однако небольшой объем выборки для анализа этого варианта коморбидности не позволяет сделать окончательные выводы и требует дальнейшего изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной диссертационной работе в соответствии с поставленными целями и задачами проведен комплексный мультиполипараметрический ретроспективный с элементами проспективного анализ оценки характеристик трех социально весомых репрезентативных когорт пациентов с тяжелыми аллергическими хроническими заболеваниями: атопического дерматита, бронхиальной астмы, хронической спонтанной крапивницы. Дизайн и инструменты исследования позволили алгоритмизировать все стадии процесса применения доступных в Российской Федерации вариантов генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм аллергических болезней: верификация диагноза, определение кандидатов для назначения биопрепаратов, экспертизы расширенного обследования на инициальном этапе и контроля динамики ответа согласно установленным срокам.

Диссертационное исследование не могло состояться без первого этапа исследования — разработки и внедрения расширенной цифровой платформы, адаптированной под применение статистических приемов многофакторного анализа с применением метода машинного обучения — агломеративной кластеризацией, без которой невозможно было бы определить доминирующие фенотипические кластеры при изучаемых нозологиях с использованием спектра параметров, рутинно применяемых в повседневной практике.

Чрезвычайно высокий уровень гетерогенности процессов при развитии сложных аллергических фенотипов с высоким индексом коморбидности и мультиморбидности [447], противоречий динамики показателей уровня КЖ, трактовки одиночных либо групповых биомаркеров [196, 151] в ходе оценки ответа на лечение таргетными моноклональными антителами способствовали выбору концепции исследования: на основании выявления иерархической последовательности специфичных фенотипических кластеров обеспечивать логично персонализированное использование биологических агентов, нацеленных на T2-воспаление, включая мультидисциплинарный консилиумный подход к определению тактики лечения, создание схем прогноза биологической терапии с помощью систематического контроля и диагностики. Традиционно пациентов с системными проявлениями разных аллергических заболеваний объединяют в одну группу по условно основной профильной нозологии для эмпирического лечения и динамического наблюдения, что ограничивает анализ всего симптомокомплекса и осложняет оценку ответа на терапию в случае мультиморбидного спектра состояний [160]. Среди демографических и клинических признаков, обуславливающих гетерогенность фенотипов аллергических болезней одно из центральных мест занимает не менее разнородная группа сопутствующих заболеваний. В процессе отступления от концепции «один размер для всех» к стратификации индивидуальных подходов к тактике ведения пациента

предпринимаются попытки расчленить совокупность коморбидностей и мультиморбидностей, включающий трудномодифицируемые состояния и нозологические формы с разнообразными латентными воспалительными и метаболическими реакциями, например, ожирение, сахарный диабет, курение, а также психические и когнитивные расстройства [549].

На данном этапе накопленный опыт применения генно-инженерных препаратов приводит к тому, что термин «прецизионность» дискредитирует себя из-за дефицита информативных биомаркеров прогноза ответа биологической терапии, а патогенетические цели моноклональных антител сами по себе подразумевают принцип прецизионности. Поэтому понятие «персонализированный подход» было реализовано полипараметрической комплексной оценкой, которая подразумевает мультидоменное описание каждой индивидуальной карты пациентов, включая анамнестические, клинико-лабораторные, функциональные данные, а также показатели результатов применения набора валидных инструментов. Набор инструментов контроля, активности, тяжести заболеваний и качества жизни состоял из рутинных анкет и опросников, применявшихся врачами-аллергологами специализированного центра специфично для каждой нозологии в реальных клинических условиях, и был информационно значимым как при формировании первичных когорт тяжелых форм БА, АтД и ХСК, так и во время дальнейших этапов работы. В ходе обследования применялось сбалансированное количество анкет, заполняемых больными и врачами, что отражает новую концепцию определения тактики ведения тяжелых аллергических патологий, исходя из совместного решения врача и пациента. Составление единого мнения о параметрах ответа позволяет корректно определить цели терапии и сроки ее проведения и не допустить несвоевременного пересмотра тактики лечения.

Как показывает практика, многие пациенты отказываются изменять свое лечение даже при появлении нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией. Согласно рандомизированным клиническим исследованиям по применению дупилумаба в качестве единственного биоагента, зарегистрированного при тяжелом атопическом дерматите, в среднем в 30 % случаев регистрируются нежелательные явления в форме тяжелых проявлений конъюнктивитов и/или дерматита лица [48, 254, 304]. В данной работе описан уникальный опыт при возможности эффективного использования комбинации двух БП с целью коррекции симптомов НЯ. При принятии решения по применению практически не изученного подхода в области биологической терапии важное значение сыграло критическое состояние уровня «качества жизни» этих пациентов. На всех клинических этапах данного исследования уровень «качества жизни» показал себя как один из важных параметров – кандидатов на ключевую роль при построении «дорожной карты» пациента при решении вопроса о назначении генно-инженерной терапии. На модели тяжелого атопического дерматита было рассмотрено применение комплексной оценки эффективности биологической терапии, включая «качество

жизни» у пациентов с сочетанием нескольких тяжелых форм аллергических заболеваний, атопического дерматита и бронхиальной астмы, атопического дерматита, бронхиальной астмы и хронического полипозного риносинусита. В результате параметр «качество жизни» был рассмотрен в связи с мультиморбидным фоном, что позволило описать основные наиболее часто встречаемые «портреты» пациентов с критически низкими показателями «качества жизни». Однако перед назначением биологической терапии специалисты вынужденно столкнуться с дилеммой выбора между пациентом, страдающим от низкого уровня «качества жизни» и пациентом с признаками фенотипического кластера с высокой частотой оптимальных ответов, так как низкий «уровень качества жизни» чаще присущ фенотипическим кластерам с наименьшей частотой оптимального ответа по уровню этого показателя. Например, по результатам исследования когорты тяжелой хронической спонтанной крапивницы один из кластеров (3) имел наихудшие показатели индексов контроля крапивницы по UCT и дерматологического контроля «качества жизни» по DLQI в сочетании с неудовлетворительным ответом на лечение в сравнении с остальными пациентами. Снижение «качества жизни» усугубляла коморбидность по сахарному диабету и ожирению.

Из исследуемых в работе нозологий когорты пациентов с тяжелой бронхиальной астмой являлась наиболее репрезентативной по численности пациентов и применяемым биологическим препаратам. Анализу подлежали 457 случаев с ранжированием на пять подгрупп согласно получаемому варианту биологической терапии. Изучение эффективности лекарственных средств проходила с учетом особенностей назначения и доступности представителей одного класса терапии при определенной нозологии. Наибольшее число препаратов зарегистрировано по показанию тяжелой неконтролируемой астмы, (омализумаб, дупилумаб, меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб), для лечения атопического дерматита один биологический препарат – дупилумаб, а при хронической спонтанной крапивнице два биоаналога по омализумабу, (Ксолар и Генолар). Это внесло дополнительные коррективы в схему исследования и адаптацию болезнь-определяющих специфичных подходов к оценке эффективности по актуальным на сегодняшний день конечным точкам.

Применительно к пациентам с тяжелой неконтролируемой астмой, изучение эффективности нескольких препаратов в рамках одного кластера отвечает на вопросы достижения целей терапии при перекрестных фенотипах относительно назначения биопрепаратов. Данные вопросы не освещаются в согласительных документах. GINA ГИБТ ЕЕАСI [53]. В современных согласительных документах и руководствах не обсуждается стратификации пациентов по коморбидному и мультиморбидными фону. В процессе сравнения эффективности наиболее часто применяемых биоагентов при лечении тяжелой бронхиальной астмы характер ответа определялся и менялся в зависимости от фенотипического кластера.



Фенотипический кластер с наиболее неблагоприятным профилем ответа и диаметрально противоположный ему лидер по благоприятному характеру ответа соответствовали совпадению по показаниям сравниваемых моноклональных антител. В первом случае отмечалось преобладание неатопического фенотипа тяжелой бронхиальной астмой с полным отсутствием сопутствующих заболеваний с T2 паттерном, наличием мультиморбидности по хроническому полипозному риносинуситу, половина пациентов кластера имели триаду Самтера. В фенотипическом кластере «ответчиков» имело место превалирование атопической формы тяжелой астмы с расширенным спектром сенсибилизации, включая пищевые и грибковые аллергены, мультиморбидностью по аллергическому риноконъюнктивиту и тяжелому хроническому полипозному риносинуситу с самой высокой среди выделенных кластеров частотой повторных полипэктомий в анамнезе.

Признаки «классических» фенотипических кластеров с разнонаправленными тенденциями ответа на фоне одинаковой эффективности двух препаратов с одинаковыми показаниями, но с разными таргетными мишенями, были включены в исследование не случайно. Эта ситуация являлась одним из обоснований следующего этапа фенотипической кластеризации в каждой когорте, получавших один из пяти биопрепаратов с целью дифференциации характеристик ответа и определения групп разнонаправленных предикторов в точках контроля лечения.

На примере агломеративной кластеризации первичной когорты пациентов с тяжелой бронхиальной астмой было показано, что агломеративная кластеризация является объективным и информативным инструментом для интеграции пациентов в отдельные группы с общими фенотипическими признаками. Этот факт подтверждается тем, что все полученные фенотипические кластеры первичной когорты пациентов отражали описанные ранее клинические варианты фенотипов тяжелой астмы с низким уровнем контроля. Так, по своим характеристикам первый фенотипический кластер больше всего ассоциировался с эозинофильным фенотипом тяжелой бронхиальной астмы с поздним дебютом, которому по мнению Fitzpatrick AM et al. принадлежит 25% всей тяжелой астмы и патофизиологические механизмы связаны с гиперпродукцией IL-5 [609, 608].

В кластерном когортном исследовании Wu W, Bang S et. al. был определен и широко признан фенотип тБА с преобладанием женщин с ожирением [464]. В работе Hsiao HP et al. многофакторный кластерный анализ пациентов с тяжелой астмой был связан с определением ответа на системные глюкокортикоиды. У части пациенток характеристики двух вышеупомянутых выделенных кластеров совпадали с признаками второго фенотипического кластера первичной когорты тяжелой астмы нашего исследования. В женских кластерах, в первом случае, определялась атопия и умеренная эозинофилия, во втором, ожирение/плохой

контроль, умеренное повышение эозинофилов крови, низкий tIgE; удовлетворительный уровень качества жизни сопровождался высоким риском обострений бронхиальной астмы [585]. Характеристики третьего фенотипического кластера были очень близки к фенотипу тяжелой аллергической бронхиальной астмы (40-50% встречаемости), где атопия обусловлена активацией Т-хелперов 2-го типа, выработкой интерлейкинов IL-4, IL-5 и IL-13 и сдвигом изотипа В-лимфоцитов в сторону выработки tIgE [609]. Для этих пациентов характерны раннее начало, подтвержденный клинически-значимый спектр сенсибилизации к аэроаллергенам, сопутствующий аллергический ринит, уровень IgE > 100 МЕ/мл, эозинофилия, FENO<sub>ex</sub> в пределах 30-50 ppb [609, 608]. Иногда воспалительная картина может быть нейтрофильной, смешанной в дополнение к эозинофильной [609].

Исследуемая в работе когорта пациентов с тяжелым атопическим дерматитом служила классическим примером сравнительного анализа эффективности одного препарата (дупилумаб) при назначении в разных фенотипических кластерах, что позволило прогнозировать кластер-специфичные цели терапии и возможные сроки их достижения.

Примером отсутствия необходимости решения вопросов об оптимальных сроках продолжительности биологической терапии служат пациенты с тяжелой хронической спонтанной крапивницей, так как курс омализумаба ограничен шестью месяцами. Поэтому наше внимание прежде всего было уделено стабильности ответа и предикторам рецидивов по окончании биологической терапии. Парадоксально пациенты склонные к рецидивам после анти-IgE терапии имели на инициальном этапе курса **сниженную активность** крапивницы по сравнению с нерецидивирующими пациентами. Наличие демографической формы **хронической индуцированной крапивницы** являлось отдельным предиктором безрецидивного течения крапивницы в течение года после окончания биологической терапии. Отрицательное предиктивное влияние определялось в случаях высокого уровня tIgE перед началом курса омализумаба и присутствием аутоиммунных заболеваний за исключением отсутствия антител к тиреопероксидазе. Эти данные частично перекликались с работой Kucharczyk A et.al, наличие болезни Хашимото по их данным благоприятствовало ремиссии. В отличие от нашей практики, в Польше срок наблюдения после окончания курса омализумаба равен 6 месяцам на основании данных, что большинство эпизодов рецидива, происходят в течение первых 6 недель после прекращения лечения. В случаях, соответствующих критериям полного ответа и отсутствия рецидивов, констатируется ремиссия, а в случае рецидивов назначается повторный курс биоагента [518]. Хотя долгосрочная ремиссия является обычным явлением при хронической спонтанной крапивнице, вопросы назначения повторных курсов анти-IgE терапии, продление установленного курса лечения или переход к третьей линии терапии остаются без ответа. Выделенные в данной работе предикторы недостижения «полного ответа» на терапию

омализумабом, (наличие низкого уровня tIgE, индуцированной формы крапивницы, сочетание положительного титра IgG антител к тиреопероксидазе), и предикторы рецидивов хронической спонтанной крапивницы после окончания биологической терапии создают дополнительные неудовлетворенные потребности дальнейшего изучения роли уровня tIgE как предиктора эффективности омализумаба. Кажется все просто, более высокие исходные уровни IgE связаны с большей вероятностью положительных результатов [522], но высокий tIgE, в три раза превышающий свою норму в крови, повышает риск рецидивов?! Эти результаты подчеркивают важность скрининга пациентов с хронической спонтанной крапивницей на уровень tIgE перед началом лечения омализумабом, что помогает отбирать пациентов, которые с большей вероятностью отреагируют на лечение благоприятно [627]. Нашему дальнейшему исследованию факта низкого уровня tIgE отдельно, а иногда в сочетании с аутоиммунными заболеваниями, помешал ретроспективный характер работы для проведения тестов на активацию базофилов и анализом высвобождения гистамина базофилами, для выявления пациентов на третью линию лечения - циклоспорином.

Еще одним спорным вопросом, требующим дополнительных изысканий, является недавно выявленная гетерогенность происхождения атопического коморбпри атопическом дерматите. При исследовании когорты атопического дерматита были получены характеристики «портрета пациента» с высокой частотой встречаемости различных сочетаний спектра значимых аллергенов и реализации в системном аллергическом ответе, что не всегда было отражено сценарием «атопического марша». Этот феномен может рассматриваться в защиту исследователей, критически оценивающих первоначальное восприятие «атопического марша» как единственной траектории развития аллергических заболеваний с T2 паттерном. В настоящее время признаны различные/схожие патологические механизмы, участвующие в развитии атопических траекторий. Широко признанный феномен, называемый «атопическим маршем», проявляется только у подгруппы пациентов, несмотря на более высокую распространенность развития дополнительных атопических заболеваний у лиц с атопическим дерматитом. Mrkić Kobal I et. all. предлагает более подходящий термин для этого процесса «атопическая мультиморбидность» [121].

Помимо практического использования результатов данной работы в реальной клинической практике, необходимо отметить, что метод машинного обучения как статистический прием анализа больших данных может применяться для научных исследований в других областях медицины. При этом после проведенного исследования остались нерешенными вопросы еще по нескольким направлениям: адаптация тепловых карт и радарных графиков для более простого применения этого информационного методического материала в клинических условиях.

Таким образом, проведенное исследование находится в числе первых в области тактики назначения генно-инженерной биологической терапии и особенностей мониторинга ведения при тяжелых аллергических нозологиях. Кроме того, базой для накопления материала служила разработанная специально для этого исследования оригинальная клинически расширенная цифровая платформа, предусматривающая хранение и анализ неоднородных изучаемых объектов с воздействием неоднородной многофакторной среды.

## 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 показателей (ОФВ1 86[83-90]%, индекс Тиффно  $80 \pm 12$ [78 – 82]%; SNOT 22 41 [22 – 53]); в *фенотипическом кластере тяжелой ХСК* у пациентом 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 $\alpha$  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 показателям 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 сенсibilизацией 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 ( $\leq 40$  МЕ /мл), препаратом выбора может быть дупилумаб;
- для пациента с аллергической формой тБА, с сенсibilизацией 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 дупилумабом 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 пылевые, 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 ангиоотеков -;
  - на сроке терапии 12–16 недель - при наличии ангиоотеков, 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 атопическом 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, атопическим анамнезом, сопутствующей БА и ХиндК, с аутоиммунной коморбидностью;
  - через 24 недели - у пациентов с высоким инициальным 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 ангиоотеков 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 уровня tIgE, с потребностью в сГКС для купирования обострений ХСК и ангиоотеков в анамнезе;
  - через 24 недели терапии - у пациентов с сопутствующей ХиндК, с сочетанием положительного титра АТ к ТПО и низкого уровня tIgE.
- у пациентов с ХСК прогноз длительной ремиссии позволяют предположить (негативные предикторы появления рецидивов):
- 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).



## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Результаты, полученные в рамках проведенного исследования, могут являться основой для продолжения изучения проблем оптимизации генно-инженерной биологической терапии тяжелых аллергических заболеваний. Актуальные направления для дальнейшего изучения:

1. Разработка и обоснование эффективности диагностических и прогностических калькуляторов, определяющих фенотип пациента с тяжелой формой нарушений иммунного ответа и эффективность применяемых биоагентов для рутинной клинической практики.
2. Исследование комбинирования биологических препаратов для улучшения контроля над симптомами и повышения уровня качества оказания медицинской помощи пациентам с мультиморбидными ассоциациями и коморбидными сочетаниями.
3. Исследование эффективности и безопасности новых зарегистрированных молекул при тяжелых аллергических болезнях на основе разработанных подходов к кластерному фенотипированию, разработка предикторов и прогностических моделей.
4. Исследование возможности протеомной и транскриптомной кластеризации в группах трудно фенотипируемых пациентов с тяжелыми аллергическими заболеваниями.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АИЗ – аутоиммунное заболевание, АИ- аутоиммунный
- Ал – аллерген
- АО – ангиотеки
- АРК (АР) – аллергический риноконъюнктивит (аллергический ринит)
- АСИТ – аллерген специфическая иммунотерапия
- АСТ (Asthma Control Test) – тест контроля астмы за предыдущие 4 недели
- АТ к ТПО – IgG антитела к тиреопероксидазе
- АтД, тАтД – атопический дерматит, тяжелый атопический дерматит
- БА (тБА, лБА) – бронхиальная астма (тяжелая бронхиальная астма, легкая бронхиальная астма)
- БП – биологический препарат
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
- ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
- ГКС (иГКС, сГКС) – глюкокортикоиды (ингаляционные, системные глюкокортикоиды)
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ИМТ – индекс массы тела
- КЖ – качество жизни
- НПВП, НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты (средства)
- НПГ – непатогенные плесневые грибы
- НПГА – аллергены непатогенных плесневых грибов
- НЯ – нежелательное явление
- РКИ – рандомизированные клинические исследования
- СД – сахарный диабет
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ФК – фенотипический кластер
- ХиндК – хроническая индуцированная крапивница
- ХПРС (ХРС) – хронический полипозный риносинусит, хронический риносинусит
- ХСК (ХК, ХСКаитI, ХСКаит2IIb) – хроническая спонтанная крапивница (хроническая крапивница)
- ЭозК (Эоз) – эозинофилы крови (эозинофилы)
- AAS – тест активности ангионевротического отека
- АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire) – сокращенный вариант теста АСQ, ориентированный на пациента для оценки контроля БА.

АЕСТ – тест контроля ангионевротического отека

АЕ-QoL – опросник по качеству жизни при ангионевротических отеках

AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire" – опросник по качеству жизни пациентов с бронхиальной астмой

BSA – площадь пораженной поверхности тела

CU-Q2oL – опросник качества жизни при хронической крапивнице

DQLI (dermatological quality life index) – опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями

H1АГII – антигистаминные препараты второго поколения

IgE (tIgE, sIgE) – общий иммуноглобулин Е, общий иммуноглобулин Е, специфический иммуноглобулин Е

IL – интерлейкин

ML – машинное обучение

PAF – фактор, активирующий тромбоциты

POEM, Patient-Oriented Eczema Measure – индекс оценки экземы с ориентацией на пациента

RQLQ, Rhinitis Quality of life questionnaire – опросник оценки качества жизни при аллергическом рините

SCORAD – индекс степени тяжести атопического дерматита

SNOT-22, Sino-Nasal Outcome Test-22 – тест контроля назальных симптомов

UAS, Urticaria Activity Score, UAS 7 – индекс активности крапивницы, недельный балл активности крапивницы.

UCT – тест контроля крапивницы

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации/ под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. – 126 с.
2. 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. [и др.] // Терапевтический архив. — 2022. — №3. — С. 413–419.
3. Атопический дерматит. Клинические рекомендации / А.А. Кубанов, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Хаитов [и др.] // Российский аллергологический журнал. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 44–92.
4. Атопический дерматит. Клинические рекомендации МЗ РФ : офиц. сайт. – URL : [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2).
5. Болотова, Е.В. Актуальность применения биологической терапии у пациентов с характерным для Юга России спектром сенсibilизации / Е. В. Болотова, А. В. Дудникова, Л. В. Шульженко // Астма и аллергия. — 2023.— №1. — С. 25–29.
6. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации МЗ РФ : офиц. сайт. – URL : [rekomendacyi\\_bronh\\_astma\\_21\\_23.pdf](https://rekomendacyi_bronh_astma_21_23.pdf) (spulmo.ru).
7. Возраст // Малая медицинская энциклопедия / под ред. В.И. Покровского. — 1991. — Т. 1. — С. 358–359.
8. Воронова, М.Ю. Опыт применения омализумаба при хронической спонтанной крапивнице / М.Ю. Воронова, Д.С. Фомина, Н.М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. - 2016. - № 6. - С. 18-23.
9. Глобальная инициатива по бронхиальной астме : офиц. сайт. – URL : <https://ginasthma.org>.
10. Государственная регистрация программы для ЭВМ RU 2022664431 Российская Федерация. Система персонализированного динамического наблюдения пациентов, получающих ГИБТ по профилю аллергология-иммунология : заявл. 08.07.2022 : опубл. 29.07.2022 / М.А. Лысенко, Д.С. Фомина, А.С. Белевский [и др.].
11. Государственная регистрация программы для ЭВМ RU 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 : заявл. 06.11.2024 опубл. 14.11.2024 / А.В. Караулов, Д. С. Фомина, К. А. Рябова [и др.] // 14.11.2024.

12. Государственный реестр лекарственных средств : офиц. сайт. – URL : [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2c993156-da6c-4717-b5cd-f15cbe60a878](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2c993156-da6c-4717-b5cd-f15cbe60a878)
13. Государственный реестр лекарственных средств : офиц. сайт. – URL : [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=43e1fa76-acea-4751-b2f6-262f0078036e](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=43e1fa76-acea-4751-b2f6-262f0078036e)
14. Государственный реестр лекарственных средств : офиц. сайт. – URL : [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=4f4ddcfe-d29e-4499-9645-fc327aa40897](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4f4ddcfe-d29e-4499-9645-fc327aa40897)
15. Государственный реестр лекарственных средств : офиц. сайт. – URL : [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9232e2f7-f069-4f34-b117-89fed8bff5a3](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9232e2f7-f069-4f34-b117-89fed8bff5a3)
16. Государственный реестр лекарственных средств : офиц. сайт. – URL : [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=cc2ed2eb-e849-4650-a643-cb2715d37bfc](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cc2ed2eb-e849-4650-a643-cb2715d37bfc)
17. Государственный реестр лекарственных средств : офиц. сайт. – URL : [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=fa7f685e-dec8-470e-9959-1250381076a3](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fa7f685e-dec8-470e-9959-1250381076a3)
18. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий : офиц. сайт. – URL : <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>.
19. Грибковая сенсibilизация у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом как отдельный фенотип / Д.С. Фомина, М.С. Лебедкина, А.А. Чернов [и др.] // Consilium Medicum. — 2022. — Т. 24. — №8. — С. 552–557.
20. Должные величины при исследовании функции внешнего дыхания. Разные должные — разные заключения? / П.В. Стручков, Л. Д. Кирюхина, Д.В.Дроздов [и др.] // Медицинский алфавит. — 2021. — №15. — С. 22-26.
21. Драпкина, О.М. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? / О.М. Драпкина, А.М. Шутов, Е. В. Ефремова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2019. — №18(2). — С. 65–69.
22. Дынева, М.Е. Аллергический ринит — актуальная проблема XXI века / М.Е. Дынева, О.М. Курбачева // Consilium medicum. — 2019. — Т. 21. — №3. — С. 65–68.
23. Дышать свободно – это возможно! Как помочь пациентам с бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом? // Терапевтический архив. - 2021. - Т. 93. - №8. - С. 991–998.
24. 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 [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. — 2024. — №23(3). — С. 26-39.

25. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с уртикарными высыпаниями / О. Ю. Олисова, К. С. Теплякова, В. А. Смольяникова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024. – Т. 27, № 1. – С. 13-26.
26. Клинико-экономическое сравнение использования препаратов реслизумаб, меполизумаб и бенрализумаб в терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы / С. К. Зырянов, С. Н. Авдеев, Д. А. Иванов [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. — №12 — С. 172-179.
27. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке / П. В. Глыбочко, В. В. Фомин, С. Н. Авдеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2020. — №29(2). — С. 21–29.
28. Клинические особенности различных фенотипов атопического дерматита / О.Г. Елисютина, А.О. Литовкина, Е.В. Смольников [и др.] / Российский Аллергологический Журнал. — 2019. — №16(4).
29. Клинические рекомендации “Аллергический ринит” (утв. Минздравом России). 2020 : офиц. сайт. – URL : <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-allergicheskii-rinit-utv-minzdravom-rossii/> (дата обращения: 19.05.2022)
30. Княжеская, Н. П. Тяжелая, трудно контролируемая бронхиальная астма / Н. П. Княжеская // Практическая пульмонология. — 2012. — №1. — С. 16–19.
31. Крапивница. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2023 : офиц. сайт. – URL : [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/264\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/264_2)
32. Малышева, М. Обзор новых препаратов для лечения аллергических болезней с позиции персонализированной терапии / М. В. Малышева, Н. М. Ненашева // Астма и аллергия. — 2022. — №1. — С. 12–20.
33. Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотеком / И.А. Манто, Е.А. Латышева, Л.Е. Сорокина, Т.В. Латышева // Терапевтический архив. — 2021. — №93(12). — Р. 1498–1509.
34. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2021. — №20(2). — С. 2786.
35. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 14155-2014 "Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика" (утв. Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 4 июня 2014 г. №497-ст : офиц. сайт. – URL : [https://www.consultant.ru/law/podborki/nacionalnyj\\_standart\\_nadlezhaschaya\\_klinicheskaya\\_praktika](https://www.consultant.ru/law/podborki/nacionalnyj_standart_nadlezhaschaya_klinicheskaya_praktika)
36. Ненашева, М.В. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы / М. В. Ненашева // Практическая пульмонология. — 2017. — №4. — С. 3–9.

37. Оптимизация подходов к ведению взрослых пациентов с тяжелым атопическим дерматитом: анализ результатов реальной клинической практики / Д. С. Фомина, С. А. Сердотецкова, А. А. Чернов [и др.] // *Consilium Medicum*. — 2021. — №8. — С. 654–661.
38. 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.
39. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии / С. Н. Авдеев, О. А. Волкова, И.В. Демко [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2020. — №2. — С. 119–123.
40. Оценка спектра сенсибилизации у пациентов с тяжёлым течением аллергических заболеваний методом ImmunoCAP ISAC / Д. С. Фомина, М. С. Лебедкина, Е. А. Никитина [и др.] // *Российский аллергологический журнал*. — 2024. — Т. 21, № 1. — С. 55-73.
41. Патент RU 2828774 С1 Российская Федерация. Устройство для диагностики температурной крапивницы : заявл. 24.07.2024 : опубл. 18.10.2024 / Д.С. Фомина, М.В. Данилычев, Г. К. Мансуров [и др.].
42. Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов / А.В. Емельянов, З.Р. Айсанов, А.И. Синопальников, Д.С. Фомина [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2022. — №4. — С. 524–529.
43. Спирометрия / Методическое руководство 2023, Министерство здравоохранения Российской Федерации/ — Режим доступа [https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria\\_2023.pdf?t=1](https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1)
44. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов / М. Ю. Каменева, А.В. Черняк, З.Р. Айсанов [и др.] // *Пульмонология*. — 2023. — №33 (3). — С. 307–340.
45. Стандартная операционная процедура мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы для врачей общей практики и среднего медицинского персонала. / Методические рекомендации. — Под редакцией М.В. Журавлевой. — Москва. — 2019. — 42 с.
46. Структура сенсибилизации к аэроаллергенам у детей с атопической бронхиальной астмой / М. Ю. Нилова, Е. В. Туш, Т. И. Елисеева [и др.] // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. — 2019. — №2 (57). — С. 17–23.

47. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. – М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2015. – 34 с.
48. Фомина, Д. С. Вопросы фенотипирования бронхиальной астмы на фоне ожирения у детей / Д. С. Фомина // Фарматека. – 2015. – № 14(307). – С. 55–62.
49. Фомина, Д. С. 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.
50. 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 [и др.] // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 3. – С. 441–453.
51. 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 [и др.] // Пульмонология. — 2023. — Т. 33(3). — С. 374–385.
52. “Auto-anti-IgE”: Naturally occurring IgG anti-IgE antibodies may inhibit allergen-induced basophil activation / Ph.D. Yih-Chih, Ph.D. Faruk Ramadani, Alexandra F. Santos [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2014. — № 134(6). — P. 1394-1401.e4.
53. 2023 GINA Main Report, <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>.
54. A comparison of biologicals in the treatment of adults with severe asthma - real-life experiences / E. Kotisalmi, A. Hakulinen, M. Mäkelä [et al.] // Asthma Res. Pract. — 2020. — №6. — P. 2.
55. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States / D.C. Malone, K.A. Lawson, D.H. Smith, [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — Vol. 99. — №1. — Pt 1. — P. 22–27.
56. A randomized, placebocontrolled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria / S. Saini, K.E. Rosen, H.J. Hsieh [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2011. — № 128(3). — P. 567.
57. A Real-World Study of Achievement Rate and Predictive Factors of Clinical and Deep Remission to Biologicals in Patients with Severe Asthma / K. Oishi, K. Hamada, Y. Murata [et al.] // J. Clin. Med. — 2023. — №12(8). — P. 2900.
58. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis / H.H. Lee, K.R. Patel, V. Singam [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. — 2018. — №80. — P. 1526–1532.



59. A systematic review of psychological, physical health factors, and quality of life in adult asthma / S. Stanescu, S.E. Kirby, M. Thomas [et al.] // NPJ Prim. Care Respir. Med. — 2019. — №29(1). — P. 37.
60. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma / K. Low, K.K. Lau, P. Holmes [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — №184(1). — P. 50-56.
61. Activation of eosinophils interacting with dermal fibroblasts by pruritogenic cytokine IL-31 and alarmin IL-33: implications in atopic dermatitis / C-K. Wong, KM-L. Leung, H-N. Qiu [et al.] // PloS One. 2012. — №7(1):e29815.
62. Activation of human peripheral basophils in response to high IgE antibody concentrations without antigens / Y. Yanase, Y. Matsuo, T. Kawaguchi, K. [et al.] // Int. J. Mol. Sci. — 2018. — №20. — P. 45.
63. Actualización práctica de diagnóstico y tratamiento de la urticaria crónica [Practical update for the diagnosis and treatment of chronic urticaria] / M.P. La Forgia, A.C. Torre, A. Song [et al.] // Medicina (B Aires). — 2023. — №83(5). — P. 772-792.
64. Adherence to corticosteroids and clinical outcomes in mepolizumab therapy for severe asthma / G. d'Ancona, J. Kavanagh, C. Roxas [et al.] // Eur. Respir. J. — 2020. — №55(5):1902259.
65. Adult atopic dermatitis and the risk of type 2 diabetes / Y.M. Andersen, A. Egeberg, G.H. Gislason [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2017. — №139. — P. 1057–1059.
66. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases / I. Ogulur, Y. Pat, O. Ardicli [et al.] // Allergy. — 2021. — №76(12). — P. 3659-3686.
67. Adverse events associated with dupilumab in the World Health Organization pharmacovigilance database / T. Bettuzzi, A. Drucker, D. Staumont-Sallé [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. — 2022. — №86(2). — P. 431-433.
68. Adverse events of biological therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review / A. Aldajani, A. Alroqi, S. Alromaih [et al.] // Am. J. Otolaryngol. — 2022. — №43(6). — P. 103615.
69. Agnihotri, G. A Clinician's Guide to the Recognition and Management of Dupilumab-Associated Conjunctivitis / G. Agnihotri, K. Shi, P.A. Lio // Drugs R. D. — 2019. — №19(4). — P. 311-318.
70. Ali, Z. Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review / Z. Ali, C.S. Ulrik // Respiratory Medicine. — 2013. — №107(9). — P. 1287-1300.
71. Aljebab, F. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children / F. Aljebab, I. Choonara, S. Conroy // Arch. Dis. Child. — 2016. — №101(4). — P. 365-370.

72. Allergic and Nonallergic Asthma Have Distinct Phenotypic and Genotypic Features / P. Takejima, R.C. Agondi, H. Rodrigues [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2017. — №172(3). — P. 150-160.
73. Allergic phenotypes in adult patients with atopic dermatitis, determined with the ISAC test (ImmunoCAP ISAC) / M. Wojciechowska, M. Żbikowska-Gotz, L. Marek-Józefowicz [et al.] // *Postepy Dermatol. Alergol.* — 2018. — №35(4). — P.351-359.
74. Altered systemic adipokines in patients with chronic urticaria / H.K.T. Trinh, D.L. Pham, G-Y. Ban [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2016. — №171(2). — P. 102-110.
75. Alzahrani, Y.A. Asthma Control Assessment Tools / Y.A. Alzahrani, E.A. Becker // *Respir. Care.* — 2016. — №61(1). — P. 106-116.
76. American Academy of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults / D.M.R. Davis, A.M. Drucker, A. Alikhan [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2022. — №86(6). — P. 1335-1336.e18.
77. American Thoracic Society, European Respiratory Society ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — №171. — P. 912–930.
78. An algorithmic approach for the treatment of severe uncontrolled asthma / E. Zervas, K. Samitas, A.I. Papaioannou [et al.] // *ERJ Open Res.* — 2018. — №4(1). — P.00125-2017.
79. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal / A. Menzies-Gow, M. Bafadhel, W.W. Busse [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2020. — № 145(3). — P. 757-765.
80. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications / R. A. Dweik, P. B. Boggs, S. C. Erzurum [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* — 2011. — №184(5). — P. 602–615.
81. An update on the role of chronic rhinosinusitis with nasal polyps as a co-morbidity in severe asthma / R. Castagnoli, A. Licari, I. Brambilla [et al.] // *Expert Rev. Respir. Med.* — 2020. — №14. — P. 1197–1205.
82. Analysis of non-responders to dupilumab in clinical practice: a cohort study / C. Linder, J. Shourick, A.T. Touhouche [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2021. — № 35(3):e192-e194.
83. Ando, K. Comparative Efficacy and Safety of Dupilumab and Benralizumab in Patients with Inadequately Controlled Asthma: A Systematic Review / K. Ando, A. Tanaka, H. Sagara // *Int.J. Mol. Sci.* — 2020. — №21(3) . — P. 889.

84. Angioedema Activity Score (AAS): A Valid and Reliable Tool to Use in Asian Patients / K. Kulthanan, L. Chularojanamontri, C. Rujitharanawong [et al.] // *Biomed. Res. Int.* — 2019. — №31. — P. 9157895.
85. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria remains undertreated: 2-year data from the AWARE study / M. Maurer, C. Costa, A. Gimenez Arnau [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* — 2020. — №50(10). — P. 1166-1175.
86. Anti-IL-5 therapy in patients with severe eosinophilic asthma – clinical efficacy and possible criteria for treatment response / N. Drick, B. Seeliger, T. Welte [et al.] // *BMC Pulm. Med.* — 2018. — № 18. — P. 119.
87. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: indirect treatment comparison / W. Busse, G. Chupp, H. Nagase [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2019. — №143. — P. 190–200.
88. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis / D.H. Kim, K.Y. Park, B.J. Kim [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2013. — №38(5). — P. 496-500.
89. Antimicrobial peptides human beta-defensins and cathelicidin LL-37 induce the secretion of a pruritogenic cytokine IL-31 by human mast cells / F. Niyonsaba, H. Ushio, M. Hara [et al.] // *J. Immunol.* — 2010. — №184(7). — P. 3526–3534.
90. Anxiety and depression in adolescents with asthma: a study in clinical practice / A. Licari, R. Castagnoli, R. Ciprandi [et al.] // *Acta Biomed.* — 2022. — №93(1):e2022021.
91. Anxiety, depression, and stress in Korean patients with chronic urticaria / G.S. Choi, Y.H. Nam, C.S. Park [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* — 2020. — №35(6). — P. 1507-1516.
92. Asero, R. Chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab: what differentiates early from late responders? / R. Asero // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* — 2020.
93. Asero, R. D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria / R. J. Asero // *Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — № 132(4). — P. 983-986.
94. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD / M. Taniguchi, C. Mitsui, H. Hayashi [et al.] // *Allergol. Int.* — 2019. — №68(3). P. 289-295.
95. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease and the Unified Airway: A Contemporary Review / B.K. Walters, J.B. Hagan, R.D. Divekar [et al.] // *Otolaryngol. Clin. North Am.* — 2023. — №56(1). — P. 107-124.
96. Assessment of adherence to corticosteroids in asthma by drug monitoring or fractional exhaled nitric oxide: a literature review / F. Alahmadi, A. Peel, B. Keevil [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy.* — 2021. — №51(1). — P. 49–62.

97. Assessment of IL-31 levels and disease severity in children with atopic dermatitis / D. Ozceker, M. Bulut, A.C. Ozbay [et al.] // *Allergol. Immunopathol (Madr)*. — 2018. — №46. — P. 322-325.
98. Assessment of serum concentrations of matrix metalloproteinase 1, matrix metalloproteinase 2 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in atopic dermatitis in correlation with disease severity and epidermal barrier parameters / M. Basałygo, J. Śliwińska, M. Żbikowska-Gotz [et al.] // *Postepy Dermatol. Alergol.* — 2021. — №38(5). — P. 773-779.
99. Association between C reactive protein and clinical characteristics in patients with chronic spontaneous urticaria / S. Yan, W. Chen, J. Su, [et al.] // *Journal of Central South University Medical Sciences*. — 2017. — № 42(2). — P. 168-172.
100. Association between obesity and acute severity among patients hospitalized for asthma exacerbation / S.K. Luthe, A. Hirayama, T. Goto [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2018. — №6(6). — P. 1936–1941.e4.
101. Association between symptoms of allergic rhinitis with decreased general health-related quality of life / L.P. Hoehle, M.M. Speth, K.M. Phillips [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy*. — 2017. — №31(4). — P. 235-239.
102. Association Between T2-related Comorbidities and Effectiveness of Biologics in Severe Asthma / M.E. Wechsler, G. Scelo, D.E.S. Larenas-Linnemann [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2024. — №209(3). — P. 262-272.
103. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults / J.I. Silverberg, J.M. Gelfand, D.J. Margolis [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2018. — №121(5). — P. 604-612.e3.
104. Association of CACNA1C gene genetic polymorphism with the susceptibility as well as prognosis for chronic spontaneous urticaria / J. Yan, Q. Li, Y. Luo [et al.] // *Journal of Central South University Medical Sciences*. — 2018. — № 43(9). — P. 929-936.
105. Association of obstructive sleep apnea with severity of patients hospitalized for acute asthma / S. Oka, T. Goto, A. Hirayama [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2020. — №124(2). — P. 165–170.e4.
106. Association of polymorphisms in genes encoding IL-4, IL-13 and their receptors with atopic dermatitis in a Korean population / J.H. Namkung, J.E. Lee, E. Kim [et al.] // *Exp. Dermatol.* — 2011. — №20(11). — P. 915–919.
107. Association of upper and lower airway eosinophilic inflammation with response to omalizumab in patients with severe asthma / M. Kurokawa, T. Koya, H. Takeuchi, [et al.] // *The Journal of Asthma*. — 2020. — №57(1). — P. 71–78.

108. Asthma / C. Porsbjerg, E. Melén, L. Lehtimäki, D. Shaw // *Lancet*. — 2023. — Vol. 11. — I. 401. — P. 858-873.
109. Asthma and gastroesophageal reflux: clinical evaluation of esophago-bronchial reflex and proximal reflux / A. Rosztoczy, L. Makk, F. Izbeki [et al.] // *Digestion*. — 2008. — №77(3-4). — P. 218-224.
110. Asthma phenotypes in a multi-ethnic Asian cohort / T.R. Tay, X.N. Choo, A. Yui, [et al.] // *Respir. Med.* — 2019. — №157. — P. 42–48.
111. Atopic dermatitis / S. Weidinger, L.A. Beck, T. Bieber [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers*. — 2018. — №4(1). — P. 1.
112. Atopic Dermatitis and Comorbidity / S. Bekić, V. Martinek, J. Talapko [et al.] // *Healthcare*. — 2020. — №8. — P. 70.
113. Atopic Dermatitis and Sensitisation to Molecular Components of *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, and *Malassezia*-Results of Allergy Explorer ALEX 2 / J. Celakovska, R. Vankova, J. Bukac [et al.] // *J. Fungi (Basel)*. — 2021. — №7(3). — P. 183.
114. Atopic dermatitis and the metabolic syndrome: A cross-sectional study of 116 816 patients / G. Shalom, J. Dreiher, K. Kridin [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2019. — №33. — P. 1762–1767.
115. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics / T. Czarnewicki, H. He, J.G. Krueger, E. Guttman-Yassky // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2019. — № 143. — P. 1–11.
116. Atopic dermatitis in the elderly Caucasian population: Diagnostic clinical criteria and review of the literature / C. Chello, G. Carnicelli, A. Sernicola [et al.] // *Int. J. Dermatol.* — 2020. — №59. — P. 716–721.
117. Atopic dermatitis is associated with increased prevalence of multiple ocular comorbidities / K. Govind, K. Whang, R. Khanna [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2018. — №7. — P. 298–299.
118. Atopic Dermatitis: Clinical Aspects and Unmet Needs / F. Lobefaro, G. Gualdi, S. Di Nuzzo, P. Amerio // *Biomedicines*. — 2022. — №10(11). — P. 2927.
119. Atopic Dermatitis: Disease Features, Therapeutic Options, and a Multidisciplinary Approach / L. Lugović-Mihić, J. Meštrović-Štefekov, I. Potočnjak [et al.] // *Life (Basel)*. — 2023. — №13(6):1419.
120. Atopic Dermatitis: New Developments / A. Kusari, A.M. Han, D. Schairer, L.F. Eichenfield // *Dermatol. Clin.* — 2018. — № 37. — P. 11–20.
121. Atopic March or Atopic Multimorbidity-Overview of Current Research / I. Mrkić Kobal, D. Plavec, Ž. Vlašić Lončarić [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. — 2023. — №60(1). — P. 21.

122. Atopic phenotypes and their implication in the atopic march / A. Custovic, D. Custovic, B. Kljaić Bukvić [et al.] // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* — 2020. — №16(9). — P. 873-881.
123. ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice / M. Maurer, P. Staubach, U. Raap [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2016. — №174(4). — P. 892-894.
124. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria / M. Hide, D.M. Francis, C.E. Grattan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — №328. — P. 1599–1604.
125. Autoimmune chronic spontaneous urticaria / P. Kolkhir, M. Muñoz, R. Asero [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2022. — №149(6). — P. 1819-1831.
126. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial / P. Staubach, K. Onnen, A. Vonend [et al.] // *Dermatology.* — 2006. — №212(2). — P. 150-159.
127. Autoreactive IgE in chronic spontaneous/idiopathic urticaria and basophil/mastocyte priming phenomenon, as a feature of autoimmune nature of the syndrome / B. Panaszek, R. Pawłowicz, J. Grzegorzółka, A. Obojski // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* — 2017. — №65. — P. 137–143.
128. Bachert, C. Medical algorithm: diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis / C. Bachert, N. Zhang // *Allergy.* — 2020. — №75(1). — P. 240-242.
129. Bagci, I.S. IL-31: a new key player in dermatology and beyond / I.S. Bagci, T. Ruzicka // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2018. — №141(3). — P. 858–866.
130. Bakakos, A. Biological Therapy of Severe Asthma and Nasal Polyps / A. Bakakos, F. Schleich, P. Bakakos // *J. Pers. Med.* — 2022. — №12(6). — P. 976.
131. Bansal, C.J. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria / C.J. Bansal, A.S. Bansal // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* — 2019. — №15(56).
132. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma / F.C. Albers, C. Licskai, P. Chanez [et al.] // *Respir. Med.* — 2019. — № 159. — P. 105806.
133. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma / E.R. Bleeker, M.E. Wechsler, J.M. FitzGerald [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2018. — №52. — P. 1800936.
134. Basophil FcεpsilonRI expression in chronic spontaneous urticaria: a potential immunological predictor of response to omalizumab therapy / G. Deza, M. Bertolin-Colilla, R.M. Pujol [et al.] // *Acta Dermato-Venereol.* — 2017. — № 97(6). — P. 698-704.

135. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies / J.A. Eckman, R.G. Hamilton, L.M. Gober [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2008. — №128(8). — P. 1956-1963.
136. Bawazeer, A.M. Atopy and keratoconus: A multivariate analysis / A.M. Bawazeer, W.G. Hodge, B. Br. Lorimer // *J. Ophthalmol.* — 2000. — №84. — P. 834–836.
137. Beeh, K.M. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals / K.M. Beeh, M. Ksoll, R. Buhl // *Eur. Respir. J.* — 2000. — № 16. — P. 609–614.
138. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE / M. Humbert, R. Beasley, J. Ayres [et al.] // *Allergy.* — 2005. — №60. — P. 309–316.
139. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma / B.E. Chipps, P. Newbold, I. Hirsch [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2018. — №120. — P. 504–511.
140. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / G.T. Ferguson, J.M. FitzGerald, E.R. Bleecker [et al.] // *Lancet Respir. Med.* — 2017. — № 5. — P. 568–576.
141. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis / G.W. Canonica, T.W. Harrison, P. Chanez [et al.] // *Allergy.* — 2022. — №77. — P. 150–161.
142. Bhatt, D.L. ACC/AHA/STS statement on the future of registries and the performance measurement enterprise / D.L. Bhatt, J.P. Drozda, D.M. Shahian // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2015. — №66(20). — P. 2230-2245.
143. Bieber, T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis / T. Bieber // *Allergy.* — 2020. — №75(1). — P. 54-62.
144. Bindslev-Jensen, C. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report / C. Bindslev-Jensen, P.S. Skov // *Allergy.* — 2010. — №65(1). — P. 138-139.
145. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study / F.C. Albers, H. Müllerová, N.B. Gunsoy [et al.] // *J. Asthma.* — 2018. — №55 — P. 152–160.
146. Biological treatment in allergic disease / M.H. Shamji, E. Palmer, J.A. Layhadi [et al.] // *Allergy.* — 2021. — №76(9). — P. 2934-2937.
147. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy / H. Nagase, M. Suzukawa, K. Oishi, K. Matsunaga // *Allergol. Int.* — 2023. — №72(1). — P. 11-23.

148. Biologics in severe asthma: the overlap endotype - opportunities and challenges / A. Bakakos, S. Loukides, O.S. Usmani, P. Bakakos // *Expert. Opin. Biol. Ther.* — 2020. — №20(12). — P. 1427-1434.
149. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma / H. Breiteneder, Y.Q. Peng, I. Agache [et al.] // *Allergy*. — 2020. — №75(12). — P. 3039-3068.
150. Biomarkers in atopic dermatitis / D. Bakker, M. de Bruin-Weller, J. Drylewicz [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2023. — №151. — P. 1163–1168.
151. Biomarkers of Bronchial Asthma / P. Kunc, J. Fabry, M. Lucanska, R. Pecova // *Physiol. Res.* — 2020. — №69(S.1). — P. 29-34.
152. Bjerrum, A.S. Oral corticosteroid sparing effects of anti-IL5/ anti-IL5 receptor treatment after 2 years of treatment / A.S. Bjerrum, T. Skjold, J.M. Schmid // *Respir. Med.* — 2021. — №176. — P. 106260.
153. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity / C.E.H. Grattan, G. Dawn, S. Gibbs, D.M. Francis // *Clin. Exp. Allergy*. — 2003. — № 33(3). — P. 337-341.
154. Blood Cells Count Derived Inflammation Indexes as Predictors of Early Treatment Response to Dupilumab in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis / A. Zinellu, F. Sucato, V. Piras [et al.] // *J. Clin. Med.* — 2023. — №12(6). — P. 2104.
155. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study / D.B. Price, A. Rigazio, J.D. Campbell [et al.] // *Lancet Respir. Med.* — 2015. — №3(11). — P. 849-858.
156. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma / L.E. Katz, G.J. Gleich, B.F. Hartley [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* — 2014. — №11(4). — P. 531–536.
157. BMI but not central obesity predisposes to airway closure during bronchoconstriction / U. Peters, M. Subramanian, D.G. Chapman, [et al.] // *Respirology*. — 2019. — №24(6). — P. 543–550.
158. Boguniewicz, M. Biologics for Atopic Dermatitis / M. Boguniewicz // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* — 2020. — №40(4). — P. 593-607.
159. Bousquet, J. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence / J. Bousquet, H.J. Schünemann // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2020. — №145(1). — P. 70-80.



160. Bousquet, J. Rhinitis associated with asthma is distinct from rhinitis alone: The ARIA-MeDALL hypothesis / J. Bousquet, E. Melén, T. Haahtela // *Allergy*. — 2023. — №78(5). — P. 1169-1203.
161. Boyce, J.A. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE / J.A. Boyce // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — №117. — P. 1415-1418.
162. Boyd, C.M. Future of multimorbidity research: How should understanding of multimorbidity inform health system design? / C.M. Boyd, M. Fortin // *Public Health Rev.* — 2010. — №32(2). — P. 451-474.
163. Brar, K.K. Strategies for Successful Management of Severe Atopic Dermatitis / K.K. Brar, N.H. Nicol, M. Boguniewicz // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2019. — №7(1). — P. 1-16.
164. Breathing exercises for adults with asthma / D.A. Freitas, E.A. Holloway, S.S. Bruno [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — №10:CD001277.
165. Brusselle, G.G. Biologic therapies for severe asthma / G.G. Brusselle, G.H. Koppelman // *N. Engl. Med.* — 2022. — № 386. — P. 157–171.
166. BTS/SIGN British guideline on the management of asthma. British Thoracic Society. Better lung health for all, 2017: офиц. сайт. — URL : <https://www.brit-thoracic.org.uk/standards-ofcare/guidelines/btssign-british-guideline-on-the-management-of-asthma>.
167. Burden of chronic oral corticosteroid use by adults with persistent asthma / R.S. Zeiger, M. Schatz, Q. Li [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2017. — №5. — P. 1050–1060.
168. Busse, W. W. Biological treatments for severe asthma: a major advance in asthma care / W. W. Busse // *Allergology International*. — 2019. — №68(2). — P. 158–166.
169. Butler, C. A. Fractional exhaled nitric oxide and asthma treatment adherence / C. A. Butler, L. Heaney // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. — 2021. — №21(1). — P. 59–64.
170. C, Del Duca, E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis / E. C, Del Duca, E. Guttman-Yassky // *Expert Rev. Clin. Immunol.* — 2021. — №17(8). — P. 835-852.
171. Cabanillas, B. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine / B. Cabanillas, A.C. Brehler, N. Novak // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2017. — №17(4). — P. 309-315.
172. Calinski, T. A dendrite method for cluster analysis / T. Calinski, J. Harabasz // *Communications in Statistics* — 1974. — № 3(1). — P. 1–27.
173. Casuarinin Suppresses TARC/CCL17 and MDC/CCL22 Production via Blockade of NF- $\kappa$ B and STAT1 Activation in HaCaT Cells / D.J. Kwon, Y.S. Bae, S.M. Ju [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2012. — №417. — P. 1254–1259.

174. Characteristics of the European Thoracic Society/American Thoracic Society severe asthma definition as a determinant of future use of biologics/bronchial thermoplasty / H. Nishiyama, Y. Kanemitsu, K. Fukumitsu [et al.] // *Asia Pac. Allergy*. — 2022. — №12(2). — P. 13.
175. Characterization of T2-Low and T2-High Asthma Phenotypes in Real-Life / F.L.M. Ricciardolo, A.E. Sprio, A. Baroso [et al.] // *Biomedicines*. — 2021. — №9(11). — P. 1684.
176. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program / W.C. Moore, E.R. Bleecker, D. Curran-Everett [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — №119(2). — P. 405-413.
177. Charman, C.R. The Patient-Oriented Eczema Measure: Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective / C.R. Charman, A.J. Venn, H.C. Williams // *Arch. Dermatol.* — 2004. — №140. — P. 1513-1519.
178. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma / T.M. Laidlaw, J. Mullol, K.M. Woessner [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2021. — №9. — P. 1133–1141.
179. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances / A. Kaplan, M. Lebowitz, A.M. Giménez-Arnau [et al.] // *Allergy*. — 2023. — №78(2). — P. 389-401.
180. Chronic urticaria and autoimmunity: Associations found in a large population study / R. Confino-Cohen, G. Chodick, V. Shalev [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2012. — №129. — P. 1307–1313.
181. Chronic urticaria patients are interested in apps to monitor their disease activity and control: A UCARE CURICT analysis / I. Cherrez-Ojeda, E. Vanegas, M. Felix [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. — 2021. — Vol. 11. — №10. — P. e12089.
182. Cianferoni, A. Non-IgE Mediated Food Allergy / A. Cianferoni // *Curr. Pediatr. Rev.* — 2020. — №16(2). — P. 95-105.
183. Classifying atopic dermatitis: a systematic review of phenotypes and associated characteristics / A.L. Bosma, A. Ascott, R. Iskandar [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2022. — Vol. 36. — №6. — P. 807-819.
184. Classifying atopic dermatitis: protocol for a systematic review of subtypes (phenotypes) and associated characteristics / A.R. Mulick, V. Allen, H.C. Williams [et al.] // *BMJ Open*. — 2018. — №8(9): e023097.
185. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort / D.E. Shaw, A.R. Sousa, S.J. Fowler [et al.] // *European Respiratory Journal*. — 2015. — №46(5). — P. 1308-21.

186. Clinical and laboratory features of antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria / E. Magen, J. Mishal, Y. Zeldin, M. Schlesinger // *Allergy Asthma Proc.* — 2011. — №32(6). — P. 460-466.
187. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population / R.M. de Carvalho-Pinto, A. Cukier, L. Angelini [et al.] // *Respiratory Medicine.* — 2012. — №106(1). — P. 47-56.
188. Clinical characteristics and treatment outcomes of severe asthma patients with a history of multiple biologic drugs use / T. Akaba, M. Kondo, S. Muramatsu [et al.] // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* — 2023. — №41(2). — P. 106-112.
189. Clinical characteristics of complete responders versus non-complete responders to omalizumab, benralizumab and mepolizumab in patients with severe asthma: a long-term retrospective analysis / M. Basagaña, C. Martínez-Rivera, C. Padró [et al.] // *Ann. Med.* — 2024. — №56(1). — P. 2317356.
190. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / C. Yu, K. Wang, X. Cui [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy.* — 2020. — Vol. 34. — № 2. — P. 196–208.
191. Clinical efficacy of anti-IL-5 monoclonal antibody mepolizumab in the treatment of eosinophilic otitis media / Y. Iino, E. Takahashi, S. Ida, S. Kikuchi // *Auris Nasus Larynx.* — 2019. — №46(2). — P. 196-203.
192. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcεRI-positive cells in the skin / M. Metz, P. Staubach, A. Bauer, [et al.] // *Theranostics.* — 2017. — №7. — P. 1266-1276.
193. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment / L. Curto-Barredo, L.R. Archilla, G.R. Vives [et al.] // *Acta dermato-venereologica.* — 2018. — №98(7). — P. 641-647.
194. Clinical measures of chronic urticaria / K. Weller, F. Siebenhaar, T. Hawro [et al.] // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* — 2017. — №37(1). — P. 35-49.
195. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? / T. Bieber, A.M. D'Erme, C.A. Akdis [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2017. — №139(4S). — P. 58-64.
196. Clinical Response and Quality of Life in Patients with Severe Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Single-Center Real-Life Experience / S. Ferrucci, G. Casazza, L. Angileri [et al.] // *J. Clin. Med.* — 2020. — №9. — P. 791.

197. Clinical Response and Remission in Patients With Severe Asthma Treated With Biologic Therapies / S. Hansen, M. Bastrup Søndergaard, A. von Bülow [et al.] // *Chest*. — 2024. — №165(2). — P. 253-266.
198. Co-existence of chronic urticaria and metabolic syndrome: clinical implications. Research Support, Non-U.S. Gov't / Y. Ye, H., Jin, E. Hwang [et al.] // *Acta Dermato-Venereol*. — 2013. — № 93(2). — P. 156-160.
199. Combined occurrence of filaggrin mutations and IL-10 or IL-13 polymorphisms predisposes to atopic dermatitis / A. Lesiak, P. Kuna, M. Zakrzewski [et al.] // *Exp. Dermatol*. — 2011. — №20(6). — P. 491-495.
200. Combining treat-to-target principles and shared decision-making: International expert consensus-based recommendations with a novel concept for minimal disease activity criteria in atopic dermatitis" / Silverberg J.I., Gooderham M., Wollenberg. [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. — 2024. — Vol. 8. — №11. — P. 2139-2148.
201. Comorbid Inducible Urticaria Is Linked to Non-Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria: CURE Insights / E. Kovalkova, D. Fomina, E. Borzova [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. — 2024. — Vol. 12. — №2. — P. 482-490.
202. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life / T.R. Tay, N. Radhakrishna, F. Hore-Lacy [et al.] // *Respirology*. — 2016. — №21(8). — P.1384-1390.
203. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? / J.P. Thyssen, A.S. Halling, P. Schmid-Grendelmeier [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. — 2023. — №151(5). — P. 1155-1162.
204. Comorbidity and pathogenic links of chronic spontaneous urticaria and systemic lupus erythematosus – a systematic review / P. Kolkhir, D. Pogorelov, O. Olisova, M. Maurer // *Clin. Exp. Allergy*. — 2016. — №46. P. 275-287.
205. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review / P. Kolkhir, M. Metz, S. Altrichter, M. Maurer // *Allergy*. — 2017. — №72. — P. 1440-1460.
206. Comparability of asthma control test scores between self and physician-administered test / C. Crimi, R. Campisi, A. Noto [et al.] // *Respir. Med*. — 2020. — №170. — P. 106015.
207. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: an indirect treatment comparison / S.M. Cockle, G. Styne, N.B. Gunsoy [et al.] // *Respir. Med*. — 2017. — №123. — P. 140-148.

208. Comparative efficacy of anti IL-4, IL-5 and IL-13 drugs for treatment of eosinophilic asthma: a network meta-analysis / I.H. Iftikhar, M. Schimmel, W. Bender [et al.] // *Lung*. — 2018. — №196. — P. 517–530.
209. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores / T. Hawro, T. Ohanyan, N. Schoepke [et al.] // *Allergy*. — 2017. — №73. — P. 251–255.
210. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials / B. Akinlade, E. Guttman-Yassky, M. de Bruin-Weller [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2019. — №181(3). — P. 459–473.
211. Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity of scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. — *Dermatology*. — 1993. — №186. — P. 23–31.
212. Cormier, M. Secondary loss of response to mepolizumab in severe eosinophilic asthma / M. Cormier, S. Chaboillez, C. Lemiere // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2020. — №8. — P. 736–738.
213. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis / U. Raap, K. Wichmann, M. Bruder [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — №122. — P. 421–423.
214. Correlations between disease activity, autoimmunity and biological parameters in patients with chronic spontaneous urticaria / L. de Montjoye, A.S. Darrigade, A. Gimenez-Arnau [et al.] // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* — 2021. — №53(2). — P. 55–66.
215. Cost utility of omalizumab compared with standard of care for the treatment of chronic spontaneous urticaria / J. Graham, D. McBride, D. Stull [et al.] // *Pharmacoeconomics*. — 2016. — №34(8). — P. 815–827.
216. Courtney, R. Relationships between measures of dysfunctional breathing in a population with concerns about their breathing / R. Courtney, K.M. Greenwood, M. Cohen // *J. Bodyw. Mov. Ther.* — 2011. — №15(1). — P. 24–34.
217. C-reactive protein (CRP) rs3093059C predicts poor mizolastine response in chronic spontaneous urticaria patients with elevated serum CRP level / S. Yan, W. Chen, C. Peng [et al.] // *Exp. Dermatol.* — 2019. — №28(3). — P. 240–246.
218. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria / P. Kolkhir, S. Altrichter, T. Hawro, M. Maurer // *Allergy*. — 2018. — №73(4). — P. 940–948.
219. Current and Emerging Strategies to Inhibit Type 2 Inflammation in Atopic Dermatitis / E.B. Haddad, S.L. Cyr, K. Arima [et al.] // *Dermatol. Ther (Heidelb)*. — 2022. — №12(7). — P. 1501–1533.
220. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: a comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines /

L.F. Eichenfield, J. Ahluwalia, A. Waldman [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2017. — №139(4S). — P. 49–57.

221. Current practice of allergy diagnosis and the potential impact of regulation in Europe / V. Cardona, P. Demoly, S. Dreborg [et al.] // *Allergy.* — 2018. — №73(2). — P. 323–327.

222. Davies, D. L. A Cluster Separation Measure / D. L. Davies, D. W. Bouldin // *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence.* — 1979. — PAMI-1(2). — P. 224–227.

223. D-dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria / R. Asero, A.V. Marzano, S. Ferrucci, M. Cugno // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2017. — № 172(1). — P. 40–44.

224. Deckert, S. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: An overview of systematic reviews / S. Deckert, C. Kopkow, J. Schmitt // *Allergy.* — 2013. — №69. — P. 37–45.

225. Defining a Severe Asthma Super-Responder: Findings from a Delphi Process / J.W. Upham, C. Le Lievre, D.J. Jackson [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2021. — №9. — P. 3997–4004.

226. Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus / A. Reshef, T. Buttgereit, S. D. Betschel [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* — 2024. — №9. — P. 398–411.e1.

227. Definitions of non-response and response to biological therapy for severe asthma: a systematic review / E. Khaleva, A. Rattu, C. Brightling [et al.] // *ERJ Open Res.* — 2023. — №9(3):00444-2022.

228. Depression scores change significantly after omalizumab treatment in patients with chronic spontaneous urticaria / P.K. Can, P. Etikan, E.N. Degirmentepe, E. Kocaturk // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* — 2024. — №42(2). — P. 132–137.

229. Depressive symptoms and adherence to asthma therapy after hospital discharge / A. Smith, J.A. Krishnan, A. Bilderback [et al.] // *Chest.* — 2006. — №130(4). — P. 1034–1038.

230. Depressive symptoms, low adherence, and poor asthma outcomes in the elderly / K.A. Krauskopf, A. Sofianou, M.S. Goel [et al.] // *Journal of Asthma.* — 2013. — №50(3). — P. 260–266.

231. Detection of serum IgG autoantibodies to FcεRIα by ELISA in patients with chronic spontaneous urticaria / J.H. Jang, J. Moon, E.M. Yang [et al.] // *PLoS One.* — 2022. — №17(8): e0273415.

232. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control / K. Weller, A. Groffik, M.K. Church [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2014. — №133(5). — P. 1365–72, 1372.e1–6.

233. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control / R.A. Nathan, C.A. Sorkness, M. Kosinski [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — №113(1). — P. 59-65.
234. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score / K. Weller, A. Groffik, M. Magerl [et al.] // *Allergy.* — 2013. — Vol. 68(9). — P. 1185-92.
235. Diagnosis of atopic dermatitis in children: comparison of the Hanifin-Rajka and the United Kingdom Working Party criteria / A. Akan, E. Dibek-Mısırlıoğlu, E. Civelek [et al.] // *Allergol. Immunopathol (Madr).* — 2020. — №48(2). — P. 175-181.
236. Direct Medical Costs of Chronic Urticaria in a Private Health Organization of Buenos Aires, Argentina / C.A. Parisi, C. Ritchie, N. Petriz, T.C. Morelo // *Value Health Reg. Issues.* — 2016. — №11. — P. 57-59.
237. 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, Türkiye AD Experts) Delphi panel / M. Trzeciak, L. Rudnicka, P. Arenberger [et al.] // *Frontiers in Medicine.* – 2024. – № 11. — P.1402493.
238. Do mucosal biomarkers reveal the immunological state associated with food allergy? / E.N.S. Guerra, A.C. Acevedo, I.P. de Toledo et al. // *Allergy.* — 2018. — №73(12). — P. 2392-2394.
239. Do patient characteristics matter when calculating sample size for eczema clinical trials? / L. Howells, S. Gran, J. R. Chalmers [et al.] // *Skin Health and Dis.* — 2021. — e42.
240. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022 [Consensus document for severe asthma in adults. 2022 update] / F.J. Alvarez-Gutiérrez, M. Blanco-Aparicio, F. Casas-Maldonado [et al.] // *Open Respir. Arch.* — 2022. — №4(3). — P. 100192.
241. Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review / T. Tsakok, T. McKeever, L. Yeo, C. Flohr // *Br. J. Dermatol.* — 2013. — №169. — P. 983–991.
242. Does eczema in infancy cause hay fever, asthma, or both in childhood? Insights from a novel regression model of sibling data / J.L. Hopper, Q.M. Bui, B. Erbas [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2012. — № 130. — P. 1117-1122.
243. Double-blind placebo-controlled trial of the effect of omalizumab on basophils in chronic urticaria patients / L. Jörg, T. Pecaric-Petkovic, S. Reichenbach [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* — 2018. — № 48(2). — P. 196-204.
244. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma / M. Castro, J. Corren, I.D. Pavord [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2018. — №378. — P. 2486-2496.
245. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma / J. Corren, M. Castro, T. O’Riordan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2020. — №8. — P. 516–526.

246. Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis / J.F. Maspero, C.H. Katelaris, W.W. Busse [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2020. — №8(2). — P. 527-539.
247. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis / M. Seegraber, J. Srouer, A. Walter [et al.] // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* — 2018. — №11 (5). — P. 467-474.
248. Dupilumab in atopic dermatitis: Predictors of treatment outcome and time to response / E. Nettis, S.M. Ferrucci, G. Pellacani [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2021. — №35. — P. 896-898.
249. Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry / L.F.M. Ariëns, J. van der Schaft, L.S. Spekhorst [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2021. — №84(4). — P. 1000-1009.
250. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study / M. Deleuran, D. Thaçi, L.A. Beck [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2020. — №82(2). — P. 377-388.
251. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis / L.A. Beck, D. Thaçi, J.D. Hamilton [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — №371. — P. 130-139.
252. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: A placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) / M. de Bruin-Weller, D. Thaçi, C.H. Smith [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2018. — №178. — P. 1083-1101.
253. Dupilumab-Associated Adverse Events During Treatment of Allergic Diseases / A. Kychygina, M. Cassagne, M. Tauber [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2022. — №62(3). — P. 519-533.
254. Dupilumab-associated head and neck dermatitis is associated with elevated pretreatment serum *Malassezia*-specific IgE: a multicentre, prospective cohort study / E. Kozera, T. Stewart, K. Gill [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2022. — №186(6). — P. 1050-1052.
255. Dupilumab-Associated Head and Neck Dermatitis With Ocular Involvement in a Ten-Year-Old With Atopic Dermatitis: A Case Report and Review of the Literature / A.M. Samia, L. Cuervo-Pardo, M.E. Montanez-Wiscovich, V.Y. Cavero-Chavez // *Cureus.* — 2022. — №14(7):e27170.
256. Dupilumab-associated ocular manifestations: A review of clinical presentations and management / D. Wu, B.S. Daniel, A.J.X. Lai [et al.] // *Surv. Ophthalmol.* — 2022. — №67(5). — P. 1419-1442.



257. Dupilumab-associated ocular surface disease: An interdisciplinary decision framework for prescribers in the Australian setting / P. Foley, Y.A. Kerdraon, J.P. Hogden [et al.] // *Australas J. Dermatol.* — 2022. — №63(4). — P. 421-436.
258. Dupilumab-resistant facial erythema - Dermoscopic, histological and clinical findings of three patients / M. Nakanishi, R. Tamagawa-Mineoka, Y. Arakawa [et al.] // *Allergol. Int.* — 2021. — №70(1). — P. 156-158.
259. EAACI biologicals guidelines – recommendations for severe asthma / I. Agache, C. Akdis, M. Akdis [et al.] // *Allergy.* — 2021. — №76. — P. 14–44.
260. EAACI Biologicals Guidelines-Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria in adults and in the paediatric population 12-17 years old / I. Agache, C.A. Akdis, M. Akdis [et al.] // *Allergy.* — 2022. — №77(1). — P. 17-38.
261. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria / T. Zuberbier, R. Asero, C. Bindslev-Jensen [et al.] // *Allergy.* — 2009. — №64(10). — P. 1427-1443.
262. Economic burden of allergic rhinitis in Korea / S.Y. Kim, S.J. Yoon, M.W. Jo, [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy.* — 2010. — Vol. 24. — № 5. — P.110–113.
263. Effect of immunosuppressive treatment on biomarkers in adult atopic dermatitis patients / E. Roekevisch, K. Szegedi, D.P. Hack [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2020. — №34. — P. 1545-1554.
264. Effect of omalizumab on angioedema in H1 -antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial / P. Staubach, M. Metz, N. Chapman-Rothe [et al.] // *Allergy.* — 2016. — №71(8). — P. 1135-1144.
265. Effective Management of Severe Asthma with Biologic Medications in Adult Patients: A Literature Review and International Expert Opinion / R. Buhl, E. Bel, A. Bourdin [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2022. — №10(2). — P. 422-432.
266. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab / U. Bullerkotte, D. Wiczorek, A. Kapp, B. Wedi // *Allergy.* — 2010. — № 65(7). — P. 931-932.
267. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort / S. Faiz, J. Giovannelli, C. Podevin [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2019. — №81. — P. 143–151.
268. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data / L.E.M. de Wijs, A.L. Bosma, N.S. Erler [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2020. — №182. — P. 418–426.
269. Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: a systematic review of 'real-world' evidence / J.A. Bernstein, A. Kavati, M.D. Tharp [et al.] // *Expert. Opin. Biol. Ther.* — 2018. — № 18. — P. 425-448.

270. Effects of an Artificial Intelligence-Assisted Health Program on Workers With Neck/Shoulder Pain/Stiffness and Low Back Pain: Randomized Controlled Trial / T. Anan, S. Kajiki, H. Oka [et al.] // *JMIR Mhealth Uhealth*. — 2021. — №9(9). — P. 27535.
271. Effects of asymptomatic proximal and distal gastroesophageal reflux on asthma severity / E. Di Mango, J.T. Holbrook, E. Simpson [et al.] // *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. — 2009. — №180(9). — P. 809-816.
272. Effects of pregnancy on chronic urticaria: Results of the PREG-CU UCARE study / E. Kocatürk, M. Al-Ahmad, K. Krause [et al.] // *Allergy*. — 2021. — Vol. 76, №. 10. — P. 3133-3144.
273. Effects of the first three doses of benralizumab on symptom control, lung function, blood eosinophils, oral corticosteroid intake, and nasal polyps in a patient with severe allergic asthma / C. Pelaia, M.T. Busceti, A. Vatrella [et al.] // *SAGE Open. Med. Case Rep.* — 2020. — №8.
274. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ 2-agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial / E.R. Bleeker, J.M. FitzGerald, P. Chanez et al. // *Lancet*. — 2016. — №388. — P. 2115–2127.
275. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial / E.L. Simpson, A.S. Paller, E.C. Siegfried [et al.] // *JAMA Dermatol.* — 2020. — №156(1). — P. 44-56.
276. Efficacy and safety of ligelizumab in adults and adolescents with chronic spontaneous urticaria: results of two phase 3 randomised controlled trials / M. Maurer, L. F. Ensina, A. M. Gimenez-Arnau [et al.] // *The Lancet*. — 2024. — Vol. 403. — №10422. — P. 147-159.
277. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study / S.S. Saini, C. Bindslev-Jensen, M. Maurer [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2015. — №135(1). — P. 67-75.
278. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: a systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma / I. Agache, C. Rocha, J. Beltran [et al.] // *Allergy*. — 2020. — № 75. — P. 1043–1057.
279. Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: a systematic review of the EAACI guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma / I. Agache, Y. Song, C. Rocha [et al.] // *Allergy*. — 2020. — № 75. — P. 1058–1068.
280. Efficacy and use of benralizumab in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis / G.L. Fadda, A. Galizia, P. Galizia [et al.] // *Otolaryngol. Case Rep.* — 2021. — №18. — P. 100257.

281. Efficacy of mepolizumab treatment in oral corticosteroid-dependent severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: single center, real life study / I. Yilmaz, M. Türk, S. Nazik Bahçecioğlu [et al.] // Turk. J. Med. Sci. — 2020. — №50(2). — P. 433-441.
282. ELISA testing for autoimmune disease and allergic inflammatory disorders : офиц. сайт. — URL : <https://www.epitopediagnostics.com/products/ktr-802-serolisa-anti-ige-receptor-autoantibody-elisa>.
283. Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) for the measurement of Human Anti-Human IgE Antibody Level in Serum and Plasma : офиц. сайт. — URL : [https://www.epitopediagnostics.com/uploaded\\_files/kt-803-product-manual.pdf?v20230222003637](https://www.epitopediagnostics.com/uploaded_files/kt-803-product-manual.pdf?v20230222003637).
284. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis / M. Furue, K. Yamamura, M. Kido-Nakahara [et al.] // Allergy. — 2018. — №73(1). — P. 29–36.
285. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis / M.M. Neis, B. Peters, A. Dreuw [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006. — №118. — P. 930-937.
286. Enhancing Angioedema Patient Care: Unveiling Underutilization and Barriers in the Implementation of Patient-Reported Outcome Measurements / I. Ch. Ojeda, M. Maurer, J. Bousquet [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2024. — Vol. 153. — №2. — P. AB85
287. Ensina, L.F. Advances in the pathogenesis representing definite outcomes in chronic urticaria / L.F. Ensina, A.P. Cusato-Ensina, R. Cardona // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2019. — №19. — P. 193–197.
288. Eosinopenia, in chronic spontaneous urticaria, is associated with high disease activity, autoimmunity, and poor response to treatment / P. Kolkhir, M.K. Church, S. Altrichter [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. — 2020. — № 8(1). — P. 318-325.
289. Eosinophils from physiology to disease: A comprehensive review / G.A. Ramirez, M.-R. Yacoub, M. Ripa [et al.] // Biomed. Res. Int. — 2018. — 2018. — P. 9095275.
290. Epidemiological associations of allergy, IgE and cancer / D.H. Josephs, J.F. Spicer, C. Corrigan [et al.] // Clin. Exp. Allergy. — 2013. — №43. — P. 1110–1123.
291. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey / S. Barbarot, S. Auziere, A. Gadkari [et al.] // Allergy. — 2018. — № 73(6). — P. 1284–1293.
292. Erdogan, T. Comorbid diseases in aspirin-exacerbated respiratory disease, and asthma / T. Erdogan, G. Karakaya, A.F. Kalyoncu // Allergol. Immunopathol. (Madr). — 2015. — №43(5). — P. 442-448.
293. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests / S. Stanojevic, D.A. Kaminsky, M. Miller [et al.] // Eur. Respir. J. — 2022. — № 60. — P. 2101499.

294. Escamilla-Gil, J.M. Understanding the Cellular Sources of the Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Its Role as a Biomarker of Type 2 Inflammation in Asthma / J.M. Escamilla-Gil, M. Fernandez-Nieto, N. Acevedo // *Biomed. Res. Int.* — 2022. — 2022. — P. 5753524.
295. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients / A. Wollenberg, A. Oranje, M. Deleuran [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2016. — № 30. — P. 729-747.
296. Ethnic differences and comorbidities of 909 prurigo nodularis patients / E. Boozalis [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2018. — №79. — P. 714–719.
297. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma / W.J. Fokkens, V. Lund, C. Bachert [et al.] // *Allergy.* — 2019. — №74(12). — P. 2312-2319.
298. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management / C. Bachert, J.K. Han, M. Wagenmann [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2021. — №147. — P. 29–36.
299. European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products – scientific guideline, 2005 : офиц. сайт. – URL : [www.ema.europa.eu/en/regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation-medicinal-products](http://www.ema.europa.eu/en/regulatory-guidance-use-health-related-quality-life-hrql-measures-evaluation-medicinal-products).
300. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 / W.J. Fokkens, V.J. Lund, C. Hopkins [et al.] // *Rhinology.* — 2020. — №58. — P. 1–464.
301. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD): treatment targets and treatable traits in atopic dermatitis / M. C. Deleuran, M.S. de Bruin-Weller, T. Bieber [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2020. — №34(12). — P. 839-842.
302. Evaluation of a new multiplex assay for allergy diagnosis / F. Buzzulini, M. Da Re, E. Scala [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* — 2019. — №493. — P. 73-78.
303. Evaluation of long-term efficacy, safety, and reasons for discontinuation of dupilumab for moderateto-severe atopic dermatitis in clinical practice: a retrospective cohort study / C.E. Jo, J.R. Georgakopoulos, M. Ladda [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2020. — № 82. —P. 1530–1532.
304. Evaluation of Pharmacologic Treatments for H1 Antihistamine-Refractory Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Network Meta-analysis / S. Nochaiwong, M. Chuamanochan, C. Ruengorn [et al.] // *JAMA Dermatol.* — 2021. — №157(11). — P. 1316-1327.
305. Evidence for histamine release in chronic inducible urticaria - A systematic review / K. Kulthanan, M.K. Church, E.M. Grekowitz [et al.] // *Front. Immunol.* — 2022. — №13. — P. 901851.
306. Exacerbation reduction and early and sustained improvements in SGRQ, lung function, and symptoms of nasal polyposis with benralizumab for severe, eosinophilic asthma: Phase IIb ANDHI

Trial / T.W. Harrison, P. Chanez, F. Menzella [et al.] // Session B101 – poster discussion session. New biological treatments for asthma. — 2020. — P. A4274

307. Exhaled and nasal nitric oxide—impact for allergic rhinitis / M. Antosova, A. Bencova, D. Mokra [et al.] // *Physiological Research*. — 2020. — №69(Sup. 1). — P. 123–130.

308. Expert meeting report: towards a joint European roadmap to address the unmet needs and priorities of paediatric asthma patients on biologic therapy / K. Golebski, L.H.M. Dankelman, S. Bjorkander [et al.] // *ERJ Open Res*. — 2021. — № 7. — P. 00381-2021.

309. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study / N.A. Hanania, S. Wenzel, K. Rosén [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. — 2013. — №187(8). — P. 804-811.

310. Expression of matrix metalloproteinase-13 is controlled by IL-13 via PI3K/Akt3 and PKC- $\delta$  in normal human dermal fibroblasts / C. Moriya, M. Jinnin, K. Yamane [et al.] // *J. Invest. Dermatol*. — 2011. — №131(3). — P.655–661.

311. Extended IgE profile based on an allergen macroarray: a novel tool for precision medicine in allergy diagnosis / E. Heffler, F. Puggioni, S. Peveri [et al.] // *World. Allergy Organ. J*. — 2018. — №11(1). — P. 7.

312. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review / C.E. Jo, A. Finstad, J.R. Georgakopoulos [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol*. — 2021. — №84(5). — P. 1339-1347.

313. Factors related to omalizumab resistance in chronic spontaneous urticaria / E. Magen, T. Chikovani, D.A. Waitman, N.R. Kahan // *Allergy Asthma Proc*. — 2019. — № 40(4). — P. 273-278.

314. Farinha, I. Barriers to clinical remission in severe asthma / I. Farinha, L.G. Heaney // *Respir. Res*. — 2024. — №25(1). — P. 178.

315. Feasibility of Discontinuing Biologics in Severe Asthma: An Algorithmic Approach / K.Hamada, K. Oishi, Y. Murata [et al.] // *J. Asthma Allergy*. — 2021. — №14. — P. 1463-1471.

316. FEOS Study Group. Development of a Tool to Measure the Clinical Response to Biologic Therapy in Uncontrolled Severe Asthma: The FEV1, Exacerbations, Oral Corticosteroids, Symptoms Score / L. Pérez de Llano, I. Dávila, E. Martínez-Moragón [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. — 2021. — №9(7). — P. 2725-2731.

317. Ferrer, M. Expert opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria / M. Ferrer, I. Boccon-Gibod, M. Goncalo // *Eur. J. Dermatol*. — 2017. — №27. — P. 455–463.

318. Fifty-two week follow-up safety and effectiveness results of dupilumab treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a retrospective, multicentric series / R. Ruiz-Villaverde, J. Dominguez-Cruz, J.C. Armario-Hita [et al.] // *Dermatol. Ther*. — 2019. — № 32: e12931.

319. Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medicinal product development to support labelling claims, 2009 : офиц. сайт. – URL : [www.fda.gov/media/77832/download](http://www.fda.gov/media/77832/download) (дата обращения: 26.10.2021).
320. Forrest, L.A. Paradoxical vocal cord motion: classification and treatment / L.A. Forrest, T. Husein, O. Husein // *Laryngoscope*. — 2012. — №122(4). — P. 844-853.
321. Gastroesophageal reflux and asthma: when, how, and why / G. Paoletti, G. Melone, S. Ferri [et al.]. // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2021. — №21(1). — P. 52-58.
322. Gastroesophageal reflux disease is associated with poor asthma control, quality of life, and psychological status in Chinese asthmatic patients / T.K. Cheung, B. Lam, K.F. Lam [et al.] // *Chest*. — 2009. — № 135(5). — P. 1181-1185.
323. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. — 2020. — № 396 (10258). — P. 1204–1222.
324. GEMA 5.2—Guía española para el manejo del asma. Madrid: Comité Ejecutivo de la GEMA; 2022 : офиц. сайт. – URL : <https://se-fc.org/wp-content/uploads/2022/05/GEMA-5.2-Final.pdf>
325. GEMA5.0. Guía española para el manejo del asma. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; 2020 : офиц. сайт. – URL : <https://www.gemasma.com/>
326. Generation of regulatory dendritic cells and CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T cells by probiotics administration suppresses immune disorders / H.-K. Kwon, C.-G. Lee, J.-S. So [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2010. — №107. — P. 2159–2164.
327. Ghazanfar, M.N. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients / M.N. Ghazanfar, C. Sand, S.F. Thomsen // *Br. J. Dermatol.* — 2016. — № 175(2). — P. 404-406.
328. Ghazanfar, M.N. Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study / M.N. Ghazanfar, J.G. Holm, S.F. Thomsen // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2018. — №32(10). — P. 1761-1767.
329. Girolomoni, G. Flare management in atopic dermatitis: From definition to treatment / G. Girolomoni, V.M. Busà // *Ther. Adv. Chronic Dis.* — 2022. — №13:20406223211066728.
330. Glatz, M. The Role of Fungi in Atopic Dermatitis / M. Glatz, P. Bosshard, P. Schmid-Grendelmeier // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* — 2017. — №37(1). — P. 63-74.
331. Global Initiative for Asthma. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated 2020 : офиц. сайт. – URL : <http://ginasthma.org> (дата обращения: 02.04.2023).

332. Global Initiative for Asthma. Adolescents and adults with difficult-to-treat and severe asthma © GINA 2021 : офиц. сайт. – URL : [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
333. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention : офиц. сайт. – URL : [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf) (дата обращения: 13.07.2023)
334. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA Report 2021 : офиц. сайт. – URL : <https://ginasthma.org/gina-reports/> (дата обращения: 27.06.2022)
335. Global Variability in Administrative Approval Prescription Criteria for Biologic Therapy in Severe Asthma / C.M. Porsbjerg, A.N. Menzies-Gow, T.N. Tran [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. — 2022. — №10. — P. 1202–1216.e23.
336. Guidelines for severe uncontrolled asthma / C. Cisneros Serrano, C. Melero Moreno, C. Almonacid Sanchez [et al.] // Arch. Bronconeumol. — 2015. — №51. — P. 235–246.
337. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents / R. Sidbury, D.M. Davis, D.E. Cohen [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. — 2014. — №71(2). — P. 327–349.
338. H1-antihistamine inhibition of histamine- and codeine-induced wheals does not predict response in chronic cold urticaria / M. Gorczyza, L. Curto-Barredo, K. Krause [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. — 2019. — № 7(6). — P. 2043-2044.
339. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought – first results of the multicenter real-life AWARE study / M. Maurer, P. Staubach, U. Raap, [et al.] // Clin. Exp. Allergy. — 2017. — №47(5). — P. 684-692.
340. Hagmeyer, L. Schweres Asthma [Severe Asthma] / L. Hagmeyer, W.J. Randerath // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2015. — №140(20). — P. 1524-1528.
341. Hamilton, J.D. Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis / J.D. Hamilton, B. Ungar, E. Guttman-Yassky // Immunotherapy. — 2015. — № 7. — P. 1043-1058.
342. Han, X. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation / X. Han, J.W. Krempski, K. Nadeau // Allergy. — 2020. — №75(12). — P. 3100-3111.
343. Hanifin, J.M. Diagnostic features of atopic dermatitis / J.M. Hanifin, G. Rajka // Acta Derm-Venereol. — 1980. — P. 44-47.
344. Harding, S.M. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms / S.M. Harding, M.R. Guzzo, J.E. Richter // American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine. — 2000. — №162(1). — P. 34-39.
345. Hellings, P.W. State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP / P.W. Hellings, E. Verhoeven, W.J. Fokkens // Rhinology. — 2021. — №59(2). — P. 151-163.

346. Higher baseline serum lactate dehydrogenase level is associated with poor effectiveness of dupilumab in the long term in patients with atopic dermatitis / A. Kato, M. Kamata, M. Ito [et al.] // *J. Dermatol.* — 2020. — №47. — P. 1013–1019.
347. Holm, J.G. Omalizumab for atopic dermatitis: evidence for and against its use / J.G. Holm, S.F. Thomsen // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* — 2019. — №154(4). — P. 480–487.
348. How are patients with chronic urticaria interested in using information and communication technologies to guide their healthcare? A UCARE study / I. Cherrez-Ojeda, E. Vanegas, M. Felix [et al.] // *World Allergy Organization Journal.* – 2021. – Vol. 14, №. 6. – P. 100542.
349. How can we minimise the use of regular oral corticosteroids in asthma? / A. Bourdin, I. Adcock, P. Berger [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* — 2020. — №29(155). — P. 190085.
350. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? / A. Mlynek, A. Zalewska-Janowska, P. Martus [et al.] // *Allergy.* — 2008. — №63. — P. 777–780.
351. Hoyte, F. C. L. Exhaled nitric oxide: an update / F. C. L. Hoyte, L. M. Gross, R. K. Katial // *Immunology and Allergy Clinics of North America.* — 2018. — №38(4). — P. 573–585.
352. Hsu, J.I. Chronic Urticaria / J.I. Hsu, S. Hsu // *Skinmed.* — 2022. — №20(5). — P. 364–366.
353. Hull, J.H. Laryngeal hypersensitivity in chronic cough / J.H. Hull, A. Menon // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* — 2015. — №35. — P. 111–116.
354. Human Th2 but not Th9 cells release IL-31 in a STAT6/NF- $\kappa$ B-dependent way / E. Maier, D. Werner, A. Duschl [et al.] // *J. Immunol.* — 2014. — №193(2). — P. 645–654.
355. Identification of antigenic epitopes of thyroperoxidase, thyroglobulin and interleukin-24. Exploration of cross-reactivity with environmental allergens and possible role in urticaria and hypothyroidism / A. Sánchez, R. Cardona, M. Munera, J. Sánchez // *Immunol. Lett.* — 2020. — №220. — P. 71–78.
356. Identification of clinical predictors for dupilumab dose spacing in adults with atopic dermatitis: a real-world study / A. Chiricozzi, G. Dal Bello, N. Gori [et al.] // *J. Dermatolog. Treat.* — 2023. — №34(1). — P.2235041.
357. IGAXBSA composite for assessing disease severity and response in patients with atopic dermatitis / A.S. Paller, J.K.L. Tan, J. Bagel [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2022. — №186(3). — P. 496–507.
358. IgE and D-dimer baseline levels are higher in responders than nonresponders to omalizumab in chronic spontaneous urticaria / M. Cugno, G. Genovese, S. Ferrucci [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2018. — №179(3). — P. 776,777.



359. IgE levels are negatively correlated with clinical response to ciclosporin in chronic spontaneous urticaria / L. Santiago, B. Ferreira, L. Ramos, M. Gonçalo // *Br. J. Dermatol.* — 2019. — №180(1). — P. 199-200.
360. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? / S. Altrichter, H.J. Peter, D. Pisarevskaja [et al.] // *PLoS One* — 2011. — №6. — P. 14794
361. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria / O. Schmetzer, E. Lakin, F.A. Topal, P. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2017. — №142. — P. 876-882.
362. IL-31 Induces chemotaxis, calcium mobilization, release of reactive oxygen species, and CCL26 in eosinophils, which are capable to release IL-31 / N. Kunsleben, U. Rudrich, M. Gehring [et al.] // *Investig. Dermatol.* — 2015. — № 135. — P. 1908–1911.
363. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis / U. Raap, S. Weissmantel, M. Gehring [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2012. — № 23. — P. 285-288.
364. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation / E. Sonkoly, A. Muller, A.I. Lauerma [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — №117(2). — P. 411–417.
365. IL-33/13 Axis and IL-4/31 Axis Play Distinct Roles in Inflammatory Process and Itch in Psoriasis and Atopic Dermatitis / K. Bodoor, F. Al-Qarqaz, L. Al Heis [et al.] // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* — 2020. — №13. — P. 419.
366. IL-4 Augments IL-31/IL-31 Receptor Alpha Interaction Leading to Enhanced Ccl 17 and Ccl 22 Production in Dendritic Cells: Implications for Atopic Dermatitis / S. Miake, G. Tsuji, M. Takemura [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2019. — №20(16). — P. 4053.
367. IL-4 gene polymorphism may contribute to an increased risk of atopic dermatitis in children / H. Shang, X-L. Cao, Y-J. Wan, [et al.] // *Dis Markers.* — 2016.
368. Immunological signature of chronic spontaneous urticaria (Review) / C.T. Dobrican, I.A. Muntean, I. Pintea [et al.] // *Exp. Ther. Med.* — 2022. — №23(6). — P. 381.
369. Impact of sinus surgery on type 2 airway and systemic inflammation in asthma / K. Hamada, K. Oishi, A. Chikumoto, [et al.] // *The Journal of Asthma.* — 2021. — №58(6). — P. 750–758.
370. Improvement of patient outcomes following therapeutic optimization of chronic urticaria: two-year data from France as part of the international real-life AWARE study / F. Giordano-Labadie, P.A. Becherel, P. Pralong [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* — 2021. — №31(2). — P. 217-224.

371. In search of clinically relevant parameters to monitor successful omalizumab therapy in allergic asthma / M. Probst, A. Gogolka, M. Krull [et al.] // *Allergol. Select.* — 2018. — № 2. — P. 49–55.
372. Incidence of cardiovascular disease and venous thromboembolism in patients with atopic dermatitis / J. Wan, Z.C.C. Fuxench, S. Wang [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2023. — №11(10). — P. 3123-3132.e3.
373. Increased frequencies of IL-31- producing T cells are found in chronic atopic dermatitis skin / K. Szegedi, A.E. Kremer, S. Kezic, [et al.] // *Exp. Dermatol.* — 2012. — №21(6). — P. 431–436.
374. Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria / R. Ertas, K. Ozyurt, E. Ozlu, [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2017. — №140. — P. 1749-1751.
375. Increased platelet activating factor levels in chronic spontaneous urticaria predicts refractoriness to antihistamine treatment: an observational study / B. Ulambayar, E-M. Yang, H-Y. Cha [et al.] // *Clin. Transl. Allergy.* — 2019. — №9. — P. 33.
376. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder / P.M. Brunner, [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2017. — №137. — P. 18–25.
377. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations / L.C. Denlinger, B.R. Phillips, S. Ramratnam [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2017. — № 195. — P. 302–313.
378. Inflammatory biomarkers in asthma endotypes and consequent personalized therapy / G. Cirandi, M.A. Tosca, M. Silvestri, L.M. Ricciardolo // *Expert Rev. Clin. Immunol.* — 2017. — №13. — P. 715–721.
379. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers / P. Tomassen, G. Vandeplas, T. Van Zele [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2016. — №137(5). — P. 1449-1456.
380. Influence of obesity on work ability, respiratory symptoms, and lung function in adults with asthma / G. Klepaker, M.V. Svendsen, J.K. Hertel [et al.] // *Respiration.* — 2019. — №98(6). — P. 473–481.
381. Information Technology to Support Improved Care for Chronic Illness / A.S. Young, E. Chaney, R. Shoai, [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* — 2007. — №22(Suppl 3). — P. 425–430.
382. Interaction of peripheral nerves and mast cells, eosinophils, and basophils in the development of pruritus / C. Nakashima, Y. Ishida, A. Kitoh [et al.] // *Exp. Dermatol.* — 2019. — №28(12). — P. 1405–1411.
383. Interdisziplinäre Handlungsempfehlung bei Dupiluma-bassozierten entzündlichen Augenerkrankungen [Interdisciplinary recommendations for action in dupilumab-related inflammatory

eye diseases] / J. Wohlrab, A. Wollenberg, H. Reimann [et al.] // *Hautarzt*. — 2019. — №70(1). — P. 64-67.

384. Interleukin 31 Mediates MAP Kinase and STAT1/3 Activation in Intestinal Epithelial Cells and its Expression is Upregulated in Inflammatory Bowel Disease / J. Dambacher, F. Beigel, J. Seiderer [et al.] // *Gut*. — 2007. — №56. — P. 1257–1265.

385. Interleukin 31, a Cytokine Produced by Activated T Cells, Induces Dermatitis in Mice / S.R. Dillon, C. Sprecher, A. Hammond [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2004. — №5. — P. 752–760.

386. Interleukin-31 stimulates production of inflammatory mediators from human colonic subepithelial myofibroblasts / Y. Yagi, A. Andoh, A. Nishida [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* — 2007. — №19(6). — P. 941–946.

387. International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis 2021 / R.R. Orlandi, T.T. Kingdom, T.L. Smith, [et al.] // *Int. Forum. Allergy Rhinol.* — 2021. — №11. — P. 213–739.

388. Interpretable machine learning models for hospital readmission prediction: a two-step extracted regression tree approach / X. Gao, S. Alam, P. Shi [et al.] // *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* — 2023. — №23(1). — P. 104.

389. Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco, [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2005. — №26. — P. 948-968.

390. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis / M. Suarez-Farinas, N. Dhingra, J. Gittler [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — №132. — P. 361-370.

391. Islamoğlu, Z.G.K. Atopic dermatitis in adults and irritable bowel syndrome: A cross-sectional study / Z.G.K. Islamoğlu, M. Unal, A. Küçük // *Indian J. Dermatol.* — 2019. — №64. — P. 355–359.

392. ISPE. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* — 2008. — №17(2). — P. 200-208.

393. Israel, E. Severe and difficult-to-treat asthma in adults / E. Israel, H.K.N. Reddel // *Engl. J. Med.* — 2017. — № 377. — P. 965–976.

394. Italian Adult Atopic Dermatitis Study Group. An Italian multicenter study on adult atopic dermatitis: persistent versus adult-onset disease / M. Megna, C. Patrino, A. Balato [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* — 2017. — №309(6). — P. 443-452.

395. Izuhara, K. Using periostin as a biomarker in the treatment of asthma / K. Izuhara, S. Ohta, J. Ono // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2016. — № 8. — P. 491–498.

396. Jaeschke, R. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference / R. Jaeschke, J. Singer, G.H. Guyatt // *Control. Clin. Trials.* — 1989. — №10. — P. 407–415.

397. Kamata, M. A literature review of real-world effectiveness and safety of dupilumab for atopic dermatitis / M. Kamata, Y. Tada // *JID Innov.* — 2021. — № 1(3). — P. 100042.
398. Kamata, M. A Literature Review of Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab for Atopic Dermatitis / M. Kamata, Y. Tada // *JID Innov.* — 2021. — №1(3):100042.
399. Kaplan, A.P. Clinical practice, Chronic urticaria and angioedema / A.P. Kaplan // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — №346(3). — P. 175-179.
400. Kapur, S. Atopic dermatitis / S. Kapur, W. Watson, S. Carr // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* — 2018. — №14(S 2). — P. 52.
401. Kapur, S. Phenotypes and endotypes of adult asthma: moving toward precision medicine / S. Kapur, W. Watson, S. Carr // *Allergy Clin. Immunol.* — 2019. — № 144. — P. 1–12.
402. Kasraie S., Niebuhr M., Werfel T. Interleukin (IL)-31 Activates Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)-1, STAT-5, and Extracellular Signal-regulated Kinase 1/2 and Down-regulates IL-12p40 Production in Activated Human Macrophages. — *Allergy.* — 2013. — Vol. 68. — P. 739–747.
403. Kaufman, L. Finding Groups in Data // L. Kaufman, P. J. Rousseeuw — Wiley, 1990. <https://doi.org/10.1002/9780470316801>.
404. Kavanagh, J.E. A pragmatic guide to choosing biologic therapies in severe asthma / J.E. Kavanagh, A.P. Hearn, D.J. Jackson // *Breathe.* — 2021. — № 17. — P. 1716-1726.
405. Kim, B.R. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Korea: a nationwide population-based study / B.R. Kim, S. Yang, J.W. Choi // *J. Dermatol. (Tokyo).* — 2018. — №45. — P. 10–16.
406. Kim, J. Atopic dermatitis endotypes: knowledge for personalized medicine / J. Kim, K. Ahn // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2022. — №22(3). — P. 153-159.
407. Kim, J. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications / J. Kim, B.E. Kim, D.Y.M. Leung // *Allergy Asthma Proc.* — 2019. — №40(2). — P. 84-92.
408. Kolkhir, P. CRP, D-dimer, fibrinogen and ESR as predictive markers of response to standard doses of levocetirizine in patients with chronic spontaneous urticaria / P. Kolkhir, D. Pogorelov, O. Olisova // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* — 2017. — № 49(4). — P. 189-192.
409. Konstantinou, G.N. Psychiatric comorbidity in chronic urticaria patients: a systematic review and meta-analysis / G.N. Konstantinou, G.N. Konstantinou // *Clin. Transl. Allergy.* — 2019. — №9. — P. 42.
410. Koski, RR. Efficacy and Safety of Biologics for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps / R.R. Koski, L. Hill, K. Taavola // *J. Pharm. Technol.* — 2022. — №38(5). — P. 289-296.
411. Kubo, M. Mast cells and basophils in allergic inflammation / M. Kubo // *Curr. Opin. Immunol.* — 2018. — №54. — P. 74-79.

412. Kuruvilla, M.E. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease / M.E. Kuruvilla, F.E. Lee, G.B. Lee // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2019. — №56(2). — P. 219-233.
413. Kyoya, M. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and interleukin-31 levels as biomarkers for monitoring in adult atopic dermatitis / M. Kyoya, T. Kawakami, Y. Soma // *J. Dermatol. Sci.* — 2014. — № 75. — P. 204-207.
414. Laryngeal findings in users of combination corticosteroid and bronchodilator therapy / N. Mirza, S. Kasper Schwartz, D. Antin-Ozerkis // *Laryngoscope.* — 2004. — №114(9). — P. 1566-1569.
415. Lee, T. Review of monoclonal antibody therapies in asthma and allergic diseases - a new paradigm for precision medicine / T. Lee, P. Nair, C.J. Corrigan // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* — 2020. — №38(2). — P. 78-90.
416. Lennox, R.D. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life / R.D. Lennox, M.J. Leahy // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2004. — №93(2). — P. 142-146.
417. Leung, D.Y.M. Dupilumab nonresponders in atopic dermatitis / D.Y.M. Leung, P.Y. Ong // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 2022. — №129(3). — P. 267-268.
418. Leung, D.Y.M. New therapies for atopic dermatitis: how will they impact skin care? / D.Y.M. Leung, A.S. Paller, E. Guttman-Yassky // *Ann Allergy Asthma Immunol.* — 2022. — №128(4). — P. 344-345.
419. Liane, J.G. Dupilumab-associated facial erythema successfully treated with oral ivermectin / J.G. Liane, D. Morgado-Carrasco // *Dermatol Pract Concept.* — 2022. — №12(4): e2022184.
420. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma / W.W. Busse, J.F. Maspero, K.F. Rabe [et al.] // *Adv. Ther.* — 2018. — №35(5). — P. 737-748.
421. Libon, F. Biomarkers in Atopic Dermatitis / F. Libon, J. Caron, A.F. Nikkels // *Dermatol. Ther (Heidelb).* — 2024. — №14(7). — P. 1729-1738.
422. Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria / M. Maurer, A.M. Gimenez-Arnau, G. Sussman, [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2019. — №381. — P. 1321-1332.
423. Lipworth, B. 2020 updated asthma guidelines: clinical utility of fractional exhaled nitric oxide (Feno) in asthma management / B. Lipworth, C. R. Kuo, R. Chan // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* — 2020. — №146(6). — P. 1281-1282.

424. Liu, H. Phenotypes of atopic dermatitis and the risk for subsequent asthma: A systematic review and meta-analysis / Li H., Dai T., Liu C. [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. — 2022. — №86(2). — P. 365-372.
425. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE) / A. Blauvelt, E. Guttman-Yassky, A.S. Paller [et al.] // Am. J. Clin. Dermatol. — 2022. — №23(3). — P. 365-383.
426. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial / A. Blauvelt, M. de Bruin-Weller, M. Gooderham [et al.] // Lancet. — 2017. — №389. — P. 2287–2303.
427. Long-term therapy response to anti-IL-5 biologics in severe asthma – a real-life evaluation / K. Eger, J.A. Kroes, A. Ten Brinke [et al.] // J Allergy Clin. Immunol. Pract. — 2021. — № 9. — P. 1194–1200.
428. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels / B. Belloni, M. Ziai, A. Lim [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — №120(5). — P. 1223-1225.
429. Lowhagen, O. Physiotherapy in asthma using the new Lotorp method / O. Lowhagen, P. Bergqvist // Complementary Therapies in Clinical Practice. — 2014. — №20(4). —P. 276-279.
430. Lyly, A. Pathomechanisms of AERD-Recent Advances / A. Lyly, T.M. Laidlaw, M. Lundberg // Front Allergy. — 2021. — №2:734733.
431. Ma, T. Effectiveness and response predictors of omalizumab in treating patients with seasonal allergic rhinitis: a real-world study / T. Ma, H. Wang, X. Wang // J. Asthma Allergy. — 2021. — Vol. 14. — P. 59–66.
432. Mack, M.R. The itch–scratch cycle: a neuroimmune perspective / M.R. Mack, B.S. Kim // Trends Immunol. — 2018. — Vol. 39(12). — P. 980–991.
433. Maizels, R.M. Regulation of immunity and allergy by helminth parasites / R.M. Maizels // Allergy. — 2020. — №75(3). — P. 524–534.
434. Management of chronic inducible urticaria according to the guidelines: a prospective controlled study / E. Kocatürk, P.K. Can, P.E. Akbas [et al.] // J. Dermatol. Sci. — 2017. — №87(1). — P. 60-69.
435. Management of Patients with Severe Asthma and Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Multidisciplinary Shared Approach / V. Seccia, M. D'Amato, G. Scioscia [et al.] // J. Pers. Med. — 2022. — №12(7). — P. 1096.

436. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline / F. Holguin, J.C. Cardet, K.F. Chung [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2020. — №55(1):1900588.
437. Management of urticarial vasculitis: A worldwide physician perspective / P. Kolkhir, H. Bonnekoh, E. Kocatürk [et al.] // *World. Allergy Organ. J.* — 2020. — № 13(3):100107.
438. Massoth, L. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management / L. Massoth, C. Anderson, K.A. McKinney // *Med. Sci.* — 2019. — №7. — P. 53.
439. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review / A. Bourdin, D. Husereau, N. Molinari [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2018. — № 52. — P. 1801393.
440. Matucci, A. Severe Asthma and Biologics: Managing Complex Patients / A. Matucci, C. Micheletto, A. Vultaggio // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* — 2023. — №33(3). — P. 168-178.
441. Maurer, M. Differences and Similarities in the Mechanisms and Clinical Expression of Bradykinin-Mediated vs. Mast Cell-Mediated Angioedema / M. Maurer, M. Magerl // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2021. — №61(1). — P. 40-49.
442. Maurer, M. How to Approach Chronic Inducible Urticaria / M. Maurer, J.W. Fluhr, D.A. Khan // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2018. — №6(4). — P. 1119-1130.
443. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years / F. Buchvald, E. Baraldi, S. Carraro, [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* — 2005. — №115(6). — P. 1130–1136.
444. Mechanism of macrophage-derived chemokine/CCL22 Production by HaCaT Keratinocytes / C. Yano, H. Saeki, M. Komine [et al.] // *Ann. Dermatol.* — 2015. — №27. — P. 152–156.
445. Mediator effect of depressive symptoms on the association between BMI and asthma control in adults / M. Boudreau, S.L. Bacon, K. Ouellet [et al.] // *Chest.* — 2014. — №146(2). — P. 348-354.
446. Menzella, F. Baseline Characteristics of Patients Enrolled in Clinical Trials of Biologics for Severe Asthma as Potential Predictors of Outcomes / F. Menzella // *J. Clin. Med.* — 2023. — №12(4). — P. 1546.
447. Menzies-Gow, A. Difficult-to-Control Asthma Management in Adults / A. Menzies-Gow, W.C. Moore, M.E. Wechsler // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2022. — №10(2). — P. 378-384.
448. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma / H.G. Ortega, M.C. Liu, I.D. Pavord [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — №371. — P. 1198–1207.

449. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis / P. Gevaert, N. Van Bruaene, T. Cattaert [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — №128. — P. 988–989.
450. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis / S.-Y. Lee, E. Lee, Y.M. Park, S.-J. Hong // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2018. — №10. — P. 354–362.
451. Min, T.K. Emerging therapies in chronic spontaneous urticaria / T.K. Min, S.S. Saini // *Allergy Asthma Immunol. Res.* — 2019. — №11. — P. 470–481.
452. Molecular allergy diagnostics using multiplex assays: Methodological and practical considerations for use in research and clinical routine / T. Jakob, P. Forstenlechner, P. Matricardi, J. Kleine-Tebbe // *Allergol. J. Int.* — 2015. — №24. — P. 320–332.
453. Molecular analysis of the cutaneous *Malassezia* microbiota from the skin of patients with atopic dermatitis of different severities / M. Kaga, T. Sugita, A. Nishikawa [et al.] // *Mycoses.* — 2011. — №54. — P. 24–28.
454. Molecular cloning of a novel T cell-directed CC chemokine expressed in thymus by signal sequence trap using Epstein-Barr virus vector / T. Imai, T. Yoshida, M. Baba [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1996. — № 271. — P. 21514–21521.
455. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis / A. Edris, S. De Feyter, T. Maes [et al.] // *Respir. Res.* — 2019. — №20(1). — P. 179.
456. Monroe, E.W. Appraisal of the validity of histamine-induced wheal and flare to predict the clinical efficacy of antihistamines / E.W. Monroe, A.F. Daly, R.F. Shalhoub // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1997. — № 99(2). — P. 798–806.
457. Morita, H. Biologics for allergic and immunologic diseases / H. Morita, K. Matsumoto, H. Saito // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2022. — №150(4). — P. 766–777.
458. Mucosal cytokine network in inflammatory bowel disease / A. Andoh, Y. Yagi, M. Shioya [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* — 2008. — №14 (33). — P. 5154.
459. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps—New classification of chronic rhinosinusitis / T. Nakayama, M. Yoshikawa, D. Asaka [et al.] // *Rhinology.* — 2011. — №49. — P. 392–396.
460. Müllner, D. Modern hierarchical, agglomerative clustering algorithms / D. Müllner — 2011. — <https://doi.org/10.48550/arXiv.1109.2378>.
461. Multidisciplinary approaches to identifying and managing global airways disease: Expert recommendations based on qualitative discussions / V. Backer, L.O. Cardell, L. Lehtimäki [et al.] // *Front. Allergy.* — 2023. — №4. — P. 1052386.
462. Multidisciplinary management of type 2 inflammatory diseases / G. Senna, C. Micheletto, G. Piacentini [et al.] // *Multidiscip. Respir. Med.* — 2022. — №17(1). — P. 813.



463. Multimorbidity in asthma, association with allergy, inflammatory markers and symptom burden, results from the Swedish GA2 LEN study / V. Blöndal, A. Malinovschi, F. Sundbom [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. — 2021. — №51(2). — P. 262-272.
464. Multiview cluster analysis identifies variable corticosteroid response phenotypes in severe asthma / W. Wu, S. Bang, E.R. Bleecker [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2019. — №199(11). — P. 1358–1367.
465. Narrative review to capture patients' perceptions and opinions about non-response and response to biological therapy for severe asthma / C. Coleman, E. Khaleva, A. Rattu [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2023. — №61: 2200837.
466. Natural pollen exposure increases in a dose-dependent way fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) levels in patients sensitized to one or more pollen species / M. Olivieri, P. Marchetti, N. Murgia, [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. — 2022. — №12. — e12096.
467. Nebiolo, F. Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration / F. Nebiolo, R. Bergia, L. Bommarito // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2009. — №103. — P. 407–410.
468. New horny layer marker proteins for evaluating skin condition in atopic dermatitis / Y. Yamane, K. Moriyama, C. Yasuda [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2009. — №150(1). — P. 89-101.
469. Nocturnal GERD - a risk factor for rhinitis/rhinosinusitis: the RHINE study / L. Schioler, M. Ruth, R. Jogi [et al.] // *Allergy*. — 2015. — №70(6). — P. 697-702.
470. 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, F. Aulenbacher et al. // *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* — 2024. — Vol. 12. — № 7 — P. 1890-1899.
471. Nurmagambetov, T. The Economic Burden of Asthma in the United States, 2008-2013 / T. Nurmagambetov, R. Kuwahara, P. Garbe // *Ann. Am. Thorac. Soc.* — 2018. — №15(3). — P. 348-356.
472. Obesity and respiratory diseases / C. Zammit, H. Liddicoat, I. Moonsie, H. Makker // *Int. J. Gen. Med.* — 2010. — №3. — P. 335–343.
473. Obesity's effect on asthma extends to diagnostic criteria / N. Lugogo, C.L. Green, N. Agada [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2018. — №141(3). — P. 1096–1104.
474. Obesity-related asthma and its relationship with microbiota / J. Huang, X. Zhou, B. Dong [et al.] // *Front Cell. Infect. Microbiol.* — 2024. — №13:1303899.
475. Oishi, K. Three-step algorithm for biological therapy targeted IgE and IL-5 in severe asthma / K. Oishi, K. Matsunaga // *Immun. Inflamm. Dis.* — 2018. — №6. — P. 374–376.

476. Oiso, N. Interleukin IM. 4 receptor  $\alpha$  chain polymorphism Gln551Arg is associated with adult atopic dermatitis in Japan / N. Oiso, K. Fukai // *Br. J. Dermatol.* — 2000. — №142(5). — P. 1003–1006.
477. Older age and obesity are associated with increased airway closure in response to methacholine in patients with asthma / D.A. Kaminsky, D.G. Chapman, J.T. Holbrook [et al.] // *Respirology.* — 2019 №24(7). — P. 638–645.
478. Omalizumab chronic spontaneous urticaria: efficacy, safety, predictors of treatment outcome, and time to response / E. Nettis, L. Cegolon, E. Di Leo [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2018. — №121(4). — P. 474-478.
479. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO. A prospective real-world study / T.B. Casale, A.T. Luskin, W. Busse [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Practice.* — 2019. — № 7. — P. 156–164.
480. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature / J.G. Holm, T. Agner, C. Sand, S.F. Thomsen // *Int. J. Dermatol.* — 2017. — № 56. — P. 18-26.
481. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria / M. Maurer, K. Rosén, H.J. Hsieh [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — №368(10). — P. 924-935.
482. Omalizumab for the treatment of chronic inducible urticaria in 80 patients / V. Exposito-Serrano, L. Curto-Barredo, P. Aguilera Peiro [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2021. — №184(1). — P. 167-168.
483. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials / Z.T. Zhao, C.M. Ji, W.J. Yu, [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2016. — №137(6). — P. 1742-1750.
484. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / S. Tsabouri, X. Tseretopoulou, K. Priftis, E.E. Ntzani // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2014.— Vol. 2. — № 3. — P. 332–340.e1.
485. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticariadespite standard combination therapy / A. Kaplan, D. Ledford, M. Ashby [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — №132(1). — P. 101-109.
486. Omalizumab in Severe Asthma: Effect on Oral Corticosteroid Exposure and Remodeling. A Randomized Open-Label Parallel Study / C. Domingo, R.M. Mirapeix, F.J. González-Barcala [et al.] // *Drugs.* — 2023. — №83(12). — P. 1111-1123.
487. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial / M. Metz, A. Schutz, K. Weller, [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2017. — №140(3). — P. 864-867.

488. Omalizumab is effective in nonautoimmune urticaria / M. Ferrer, P. Gamboa, M.L. Sanz, [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — №127. — P. 1300-1302.
489. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism-results of a randomized placebocontrolled trial / M. Maurer, A. Schütz, K. Weller [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2017. — №140(3). — P. 870-873.
490. Omalizumab is more effective than suplatast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis / T. Nagakura, S. Ogino, K. Okubo [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* — 2008. — №38(2). — P. 329-337.
491. Omalizumab may not inhibit mast cell and basophil activation in vitro / J. Gericke, T. Ohanyan, M.K. Church [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2015. — №29. — P. 1832-1836.
492. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria / A.Y. Finlay, A.P. Kaplan, L.A. Beck [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2017. — №31(10). — P. 1715-1721.
493. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course—a randomized, placebo-controlled and double-blind pilot study / P.M. Heil, D. Maurer, B. Klein [et al.] // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* — 2010. — № 8. — P. 990-998.
494. Omalizumab treatment in chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence / M. Maurer, M. Metz, R. Brehler [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2017. — №141. — P. 638-649.
495. Omalizumab up dosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria / L. Curto-Barredo, J. Spertino, I. Figueras-Nart [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2018. — №179(1). — P. 210-212.
496. Omalizumab up dosing for better disease control in chronic spontaneous urticaria patients / E. Kocatürk, G. Deza, K. Kızıldağ, A.M. Giménez-Arnau // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2018. — №177(4). — P. 360-364.
497. Omalizumab up dosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of realworld evidence / M. Metz, Z. Vadasz, E. Kocatürk, A.M. Giménez-Arnau // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2020. — №59(1). — P. 38-45.
498. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients / P.W. Sullivan, V.H. Ghushchyan, G. Globe, M.J. Schatz // *Allergy Clin. Immunol.* — 2018. — № 141. — P. 110–116.
499. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma / J.P. Lazenby, M.R. Guzzo, S.M. Harding [et al.] // *Chest.* — 2002. — №121(2). — P. 625-634.

500. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma / T.N. Tran, R.S. Zeiger, S.P. Peters, [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2016. — № 116. — P. 37–42.9.
501. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma / E.D. Bateman, A.H. Khan, Y. Xu et. al. // *Respir. Med.* — 2022. — № 191. — P. 105991.
502. Pate, C.A. Impaired health-related quality of life and related risk factors among US adults with asthma / C.A. Pate, H.S. Zahran, C.M. Bailey // *J. Asthma.* — 2019. — №56(4). — P. 431–439.
503. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Chronic Spontaneous Urticaria: A Literature Review / B. Greiner, S. Nicks, M. Adame, J. McCracken // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2022. — №63(3). — P. 381-389.
504. Patient-Reported Outcome Measures in Atopic Dermatitis and Chronic Urticaria Are Underused in Clinical Practice / I. Cherrez-Ojeda, J. Bousquet, A. Giménez-Arnau // *J Allergy Clin Immunol Pract.* — 2024. — Vol. 12(6). — P. 1575-1583.
505. Patients with Atopic Dermatitis Colonized with *Staphylococcus aureus* Have a Distinct Phenotype and Endotype / E.L. Simpson, M. Villarreal, B. Jepson [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2018. — №138(10). — P. 2224-2233.
506. Patients withdrawing dupilumab monotherapy for COVID-19-Related reasons showed similar disease course compared with patients continuing dupilumab therapy / A. Chiricozzi, L. Di Nardo, M. Talamonti [et al.] // *Dermatitis.* — 2022. — №33(3). — P. 25–29.
507. Peebles Jr, R.S. Proinflammatory pathways in the pathogenesis of asthma / R.S. Peebles Jr, M.A. Aronica // *Clin. Chest. Med.* — 2019. — № 40. — P. 29–50.
508. Periostin levels correlate with disease severity and chronicity in patients with atopic dermatitis / K. Kou, T. Okawa, Y. Yamaguchi [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2014. — № 171. — P. 283-291.
509. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma / J. Bousquet, Z. Siergiejko, E. Swiebocka [et al.] // *Allergy.* — 2011. — №66(5). — P. 671-678.
510. Personalized Management of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Clinical Practice: A Multidisciplinary Consensus Statement / E. De Corso, M.B. Bilò, A. Matucci [et al.] // *J. Pers. Med.* — 2022. — № 12(5). — P. 846.
511. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects / M. Godar, C. Blanchetot, H. de Haard [et al.] // *MAbs.* — 2018. — №10. — P. 34–45.

512. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts / J. Corren, S. Weinstein, L. Janka [et al.] // *Chest*. — 2016. — №150. — P. 799–810.
513. Pitlick, M.M. Combining Biologics Targeting Eosinophils (IL-5/IL-5R), IgE, and IL-4/IL-13 in Allergic and Inflammatory Diseases / M.M. Pitlick, T. Pongdee // *World. Allergy Organ. J.* — 2022. — №15(11). — P. 100707.
514. Poetker, D.M. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids / D.M. Poetker, D.D. Reh // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* — 2010. — №43(4). — P. 753-768.
515. Positive impact of omalizumab on angioedema and quality of life in patients with refractory chronic idiopathic/spontaneous urticaria: analyses according to the presence or absence of angioedema / M. Maurer, H. Sofen, B. Ortiz [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2017. — №31(6). — P. 1056-1063.
516. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma / Bousquet J., Rabe K., Humbert M. [et al.] // *Respir. Med.* — 2007. — №101(7). — P. 1483-1492.
517. Predicting chronic spontaneous urticaria symptom return after omalizumab treatment discontinuation: exploratory analysis / M. Ferrer, A. Gimenez-Arnau, D. Saldana [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2018. — № 6. — P. 1191-1197.
518. Predicting relapse in chronic spontaneous urticaria: A retrospective cohort study evaluating omalizumab withdrawal regimens / A. Kucharczyk, K. Marczyk, B. Kucharczyk [et al.] // *Allergy*. — 2024. — №79(9). — P. 2554-2557.
519. Predictors of Disease Control After Endoscopic Sinus Surgery Plus Long-Term Local Corticosteroids in CRSwNP / E. De Corso, S. Settimi, L. Tricarico [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy*. — 2021. — №35. — P. 77–85.
520. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients / A.V. Marzano, G. Genovese, G. Casazza [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2019. — № 33(5). — P. 918-924.
521. Predictors of severe course of atopic dermatitis / E.A. Glukhova, V.A. Mukhortykh, O.B. Tamrazova [et al.] // *Vopr. Pitan.* — 2022. — №91(1). — P. 76-85.
522. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria / J.S. Fok, P. Kolkhir, M.K. Church, M. Maurer // *Allergy*. — 2021. — №76(10). — P. 2965-2981.
523. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review / S. Bylund, L.B. Kobyletzki, M. Svalstedt, Å. Svensson // *Acta Derm. Venereol.* — 2020. — №100(12):adv00160.
524. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis / A. Egeberg, Y.M.F. Andersen, G.H. Gislason [et al.] // *Allergy*. — 2017. — № 72. — P. 783–791.

525. Prevalence of upper respiratory symptoms in patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease / D.S. Theodoropoulos, D.K. Ledford, R.F. Lockey [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — №164(1). — P. 72-76.
526. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan / H. Nagase, M. Adachi, K. Matsunaga [et al.] // *Allergol. Int.* — 2020. — №69(1). — P. 53-60.
527. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / S.J., Jr. Arbes, P.J. Gergen, L. Elliott, D.C. Zeldin // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — №116. — P. 377-383.
528. Psychophysiological Effects of Stress Management in Patients with Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Trial / C. Schut, U. Weik, N. Tews [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* — 2013. — №93. — P. 57-61.
529. Psychosocial comorbidities and health status among adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a 2017 US national health and wellness survey analysis / S.G. Kwatra, D. Gruben, S. Fung, M. DiBonaventura // *Adv. Ther.* — 2021. — №38(3). — P. 1627-1637.
530. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy / I. Baiardini, A. Giardini, M. Pasquali [et al.] // *Allergy.* — 2003. — №58(7). — P. 621-623.
531. Rabenhorst, A. Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases / A. Rabenhorst, K. Hartmann // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2014. — №14(4). — P. 423.
532. Raimondo, A. Atopic Dermatitis: Epidemiology and Clinical Phenotypes / A. Raimondo, S. Lembo // *Dermatol. Pract. Concept.* — 2021. — №11(4):e2021146.
533. Ramaswamy, U.S. Managing chronic rhinosinusitis in severe asthma / U.S. Ramaswamy, V.A. Patel, S.E. Lee // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2021. — №27. — P. 23-28.
534. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria / C. Grattan, B.F. O'Donnell, D.M. Francis [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2000. — №143(2). — P. 365-372.
535. Rapid effect of benralizumab for hypereosinophilia in a case of severe asthma with eosinophilic chronic rhinosinusitis / H. Tsurumaki, T. Matsuyama, K. Ezawa [et al.] // *Medicina (Kaunas).* — 2019. — №55(7). — P. 336.
536. Real-life evaluation of molecular multiplex IgE test methods in the diagnosis of pollen associated food allergy / L. Diem, B. Neuherz, J. Rohrhofer [et al.] // *Allergy.* — 2022. — №77(10). — P. 3028-3040.
537. Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis / M.C. Fagnoli, M. Esposito, S. Ferrucci [et al.] // *J. Dermatolog. Treat.* — 2021. — №32. — P. 507-513.

538. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre / J. van der Veen, S.F. Seys, M. Timmermans, [et al.] // *Allergy*. — 2017. — №72. — P. 282–290.
539. Real-world effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in Japanese patients: A single-centre retrospective study / H. Uchida, M. Kamata, I. Mizukawa, [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2019. — №181. — P. 1083–1085.
540. Real-World Effectiveness and the Characteristics of a "Super-Responder" to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma / J.E. Kavanagh, G. d'Ancona, M. Elstad [et al.] // *Chest*. — 2020. — №158(2). — P. 491-500.
541. Real-World Effectiveness of Newly Initiated Systemic Therapy for Atopic Dermatitis in the United States: A Claims Database Analysis / J.J. Wu, M.H. Lafeuille, B. Emond [et al.] // *Adv. Ther.* — 2022. — №39(9). — P. 4157-4168.
542. Real-world experience of dupilumab treatment for atopic dermatitis in adults: A retrospective analysis of patients' records / C. Wang, C.N. Kraus, K.G. Patel [et al.] // *Int. J. Dermatol.* — 2020. — №59. — P. 253–256.
543. Real-world omalizumab and mepolizumab treated difficult asthma phenotypes and their clinical outcomes / W.C.G. Fong, A. Azim, D. Knight [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. — 2021. — №51(8). — P. 1019–1032.
544. Real-world prevalence of prurigo nodularis and burden of associated diseases / A. H. Huang, J. K. Canner, R. Khanna, [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2020. — №140. — P. 480–483.
545. Recent Advancements in the Atopic Dermatitis Mechanism / M. Savva, N.G. Papadopoulos, S. Gregoriou [et al.] // *Front. Biosci (Landmark Ed)*. — 2024. — №29(2). — P. 84.
546. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma / I. Eguluz-Gracia, T.R. Tay, M. Hew [et al.] // *Allergy*. — 2018. — №73(12). — P. 2290-2305.
547. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and healthrelated quality of life in patients with urticaria: a GA(2) LEN taskforce position paper / I. Baiardini, F. Braido, C. Bindslev-Jensen [et al.] // *Allergy*. — 2011. — №66(7). — P. 840-844.
548. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes / D. Revicki, R.D. Hays, D. Cella, [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* — 2008. — №61. — P. 102–109.
549. Ren, H.L. Comorbidity and multimorbidity for allergic diseases / H.L. Ren, J.L. Sun, G. Liu // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. — 2022 — Vol. 6. — Iss. 56(6). — P. 735-739.
550. Ren, Z. Association of Atopic Dermatitis With Bacterial, Fungal, Viral, and Sexually Transmitted Skin Infections / Z. Ren, J.I. Silverberg // *Dermatitis*. — 2020. — №31. — P. 157–164.

551. Renert-Yuval, Y. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines / Y. Renert-Yuval, E. Guttman-Yassky // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2020. — №124(1). — P. 28–35.
552. Reproducibility of a single blood eosinophil measurement as a biomarker in severe eosinophilic asthma / H. Ortega, G. Gleich, B. Mayer, S. Yancey // *Ann. Am. Thorac. Soc.* — 2015. — № 12. — P. 1896–1897.
553. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria / M.S. Broder, K. Raimundo, E. Antonova, E. Chang // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2015. — №16(4). — P. 313–321.
554. Ricci, G. Useful tools for the management of atopic dermatitis / G. Ricci, A. Dondi, A. Patrizi // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2009. — №10(5). — P. 287–300.
555. Risk of asthma onset after natural and surgical menopause: results from the French E3N cohort / B. Matulonga-Diakiese, D. Courbon, A. Fournier [et al.] // *Maturitas.* — 2018. — №118. — P. 44–50.
556. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: Results from the COLD-CE study / M. Bizjak, M. Košnik, D. Dinevski [et al.] // *Allergy.* — 2021. — №77(7). — P. 2185–2199.
557. Risk of comorbidities in patients diagnosed with chronic urticaria: a nationwide registry study / M.N. Ghazanfar, L. Kibsgaard, S.F. Thomsen, C. Vestergaard // *World Allergy Organization Journal.* — 2020. — №13:100097.
558. Rivero, A. Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the Treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Rivero, J. Liang // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* — 2017. — №126(11). — P. 739–747.
559. Rodrigo, G.J. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review / G.J. Rodrigo, H. Neffen, J.A. Castro-Rodriguez // *Chest.* — 2011. — № 139. — P. 28–35.
560. Rogliani, P. The impact of comorbidities on severe asthma / P. Rogliani, M. Sforza, L. Calzetta [et al.] // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2020. — №26(1). — P. 47–55.
561. Roles of omalizumab in various allergic diseases / Y. Okayama, H. Matsumoto, H. Odajima [et al.] // *Allergol. Int.* — 2020. — №69(2). — P. 167–177.
562. Rottem, M. Omalizumab reduces corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life experience in Israel / M. Rottem // *J. Asthma.* — 2012. — №49(1). — P. 78–82.
563. Saco, T.V. Uses of biologics in allergic diseases: What to choose and when / T.V. Saco, A. Pepper, T.B. Casale // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2018. — №120(4). — P. 357–366.



564. Safety of combining biologics in severe asthma: Asthma-related and unrelated combinations / M. Lommatzsch, H. Suhling, S. Korn [et al.] // *Allergy*. — 2022. — №77(9). — P. 2839-2843.
565. Safety of Eosinophil-Depleting Therapy for Severe, Eosinophilic Asthma: Focus on Benralizumab / D.J. Jackson, S. Korn, S.K. Mathur [et al.] // *Drug Saf.* — 2020. — №43(5). — P. 409-425.
566. Sánchez Borges, M. Epidemiologic features in patients with antihistamine-resistant chronic urticaria / M. Sánchez Borges, S. Tassinari, A. Flores // *Rev. Alerg. Mex.* — 2015. — №62(4) — P. 279-286.
567. Sankaran, P. G. Kullback–Leibler divergence: A quantile approach / P. G. Sankaran, S. M. Sunoj, N. U. Nair // *Statistics & Probability Letters*. — 2016.— Vol. 111. — P. 72–79.
568. Santos, A.F. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice / A.F. Santos, O. Alpan, H.J. Hoffmann // *Allergy*. — 2021. — №76(8). — P. 2420-2432.
569. Scherzer, R. Heterogeneity and the origins of asthma / R. Scherzer, M.H. Grayson // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2018. — №121(4). — P. 400-405.
570. Schultz K, Kellerer C, Jörres RA. Diagnostic accuracy of FeNO in asthma and predictive value for inhaled corticosteroid responsiveness: A prospective, multicentre study / A. Schneider, B. Brunn, A. Hapfelmeier [et al.] // *E. Clinical. Medicine*. — 2022. — №50:101533.
571. Scikit-learn: Machine Learning in Python / F. Pedregosa, G. Varoquaux, A. Gramfort, [et al.] // *Journal of Machine Learning Research*. — 2011. — №12. — P. 2825–2830.
572. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch / L.K. Oetjen, M.R. Mack, J. Feng, [et al.] // *Cell*. — 2017. — №171(1). — P. 217–228.e13.
573. Serum biomarker profiles suggest that atopic dermatitis is a systemic disease / J.L. Thijs, I. Strickland, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2018. — №141(4). — P. 1523-1526.
574. Serum clusterin as a prognostic marker of chronic spontaneous urticaria / J-H. Kim, H-Y. Lee, G-Y. Ban [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2016. — № 95(19). — P. 3688.
575. Serum concentration of macrophage-derived chemokine may be a useful inflammatory marker for assessing severity of atopic dermatitis in infants and young children / T.F. Leung, K.C. Ma, K.L. Hon [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* — 2003. — №14. — P. 296-301.
576. Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria / M.D. Straesser, E. Oliver, T. Palacios [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2018. — №6(4). — P. 1386-1388.e1.

577. Severe Asthma Remissions Induced by Biologics Targeting IL5/IL5r: Results from a Multicenter Real-Life Study / A. Maglio, C. Vitale, C. Pelaia [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2023. — №24(3). — P. 2455.
578. Severe asthma: oral corticosteroid alternatives and the need for optimal referral pathways / D. Cataldo, R. Louis, A. Michils [et al.] // *J. Asthma.* — 2021. — №58(4). — P. 448-458.
579. Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population / T. Czarnowicki [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2015. — № 136. — P. 104–115. e107.
580. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer / R. Asero, A. Tedeschi, P. Riboldi [et al.] // *Allergy.* — 2008. — № 63(2). — P. 176-180.
581. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies / H.G. Ortega, S.W. Yancey, B. Mayer [et al.] // *Lancet Respir. Med.* — 2016. — № 4. — P. 549–556.
582. Severe eosinophilic asthma with nasal polyposis: a phenotype for improved sinonasal and asthma outcomes with mepolizumab therapy / P. Howarth, G. Chupp, L.M. Nelsen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2020. — №145(6). — P. 1713-1715.
583. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus / R. Buhl, M. Humbert, L. Bjermer [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2017. — №49: 1700634.
584. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis / R. Chopra, P.P. Vakharia, R. Sacotte [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2017. — №177(5). — P. 1316-1321.
585. Sex-specific asthma phenotypes, inflammatory patterns, and asthma control in a cluster analysis / H.P. Hsiao, M.C. Lin, C.C. Wu [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2019. — №7(2). — P. 556–567.e15.
586. Shah, P.A. Biologics for severe asthma-Which, when and why? / P.A. Shah, C. Brightling // *Respirology.* — 2023. — №28(8). — P. 709-721.
587. Signaling by IL-31 and functional consequences / C. Cornelissen, J. Luscher-Firzlaff, J.M. Baron et. al. // *Eur. J. Cell. Biol.* — 2012. — №91(6–7). — P. 552–566.
588. Silverberg, J.I. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis / J.I. Silverberg // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2019. — №123(2). — P. 144-151.
589. Silverberg, J.I. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies / J.I. Silverberg, P. J. Greenland // *Allergy Clin. Immunol.* — 2015. — №135. — P. 721–728.e6.
590. Single-cell multiomics analysis reveals regulatory programs in clear cell renal cell carcinoma / Z. Long, C. Sun, M. Tang [et al.] // *Cell. Discov.* — 2022. — №8(1). — P. 68.

591. Skin Dialogues in Atopic Dermatitis / E. Porumb-Andrese, C.F. Costea, A. Cucu [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. — 2022. — №12(8). — P. 1889.
592. Skin-homing and systemic T-cell subsets show higher activation in atopic dermatitis versus psoriasis / T. Czarnowicki [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2015. — №136. — P. 208–211.
593. Sonnenberg, G.F. Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity / G.F. Sonnenberg, M.R. Hepworth // *Nat. Rev. Immunol.* — 2019. — №19(10). — P. 599–613.
594. Standardized Reporting of the Eczema Area and Severity Index (EASI) and the Patient-Oriented Eczema Measure (POEM): A Recommendation by the Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) Initiative / E.E. Grinich, J. Schmitt, D. Küster [et al.] // *Br J Dermatol.* — 2018. — Vol. 179(2). — P. 540-541.
595. Steinhoff, M. Role of mast cells and basophils in pruritus / M. Steinhoff, J. Buddenkotte, E.A. Lerner // *Immunol. Rev.* — 2018. — №282(1). — P. 248–264.
596. Stepping Down Treatment in Chronic Spontaneous Urticaria: What We Know and What We Don't Know / D. Terhorst-Molawi, L. Fox, F. Siebenhaar [et al.] // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2023. — №24(3). — P. 397-404.
597. Stress, itch and quality of life in chronic urticaria females / A. Ograczyk-Piotrowska, Z. Gerlicz-Kowalczyk, A. Pietrzak, A.M. Zalewska-Janowska // *Postepy Dermatol. Alergol.* 2018. — №35(2). — P. 156-160.
598. Substance P activates human eosinophils / M. Raap, U. Rüdrieh, S. Ständer [et al.] // *Exp. Dermatol.* — 2015. — №24. — P. 557–559 [CrossRef].
599. Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL-31 levels / S. Altrichter, T. Hawro, K. Hänel [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2016. — №30(3). — P. 454-455.
600. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy / M. Metz, P. Bergmann, T. Zuberbier, M. Maurer // *Allergy*. — 2008. — №63(2). — P. 247-249.
601. Successful treatment of severe recalcitrant vernal keratoconjunctivitis and atopic dermatitis associated with elevated IgE levels with omalizumab / C. Zengarini, M. Roda, C. Schiavi [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2022. — №47(3). — P. 604-606.
602. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy / O. Guzelbey, E. Ardelean, M. Magerl [et al.] // *Allergy*. — 2008. — №63(11). — P. 1563-1565.
603. Sullivan, P.W. Estimating asthma control questionnaire (ACQ) scores from claims data / P.W. Sullivan, V.H. Ghushchyan, G. Globe // *J. Asthma*. — 2018. — №55(9). — P. 1002-1010.

604. Sustained safety and efficacy of ligelizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: A one-year extension study / M. Maurer, A. Giménez-Arnau, J.A. Bernstein [et al.] // *Allergy*. — 2022. — №77(7). — P. 2175-2184.
605. Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best / A.I. Papaioannou, E. Fouka, D. Papakosta [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. — 2021. — №51(2). — P. 221-227.
606. Symptoms related to obstructive sleep apnoea are common in subjects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in a general population / L.G. Larsson, A. Lindberg, K.A. Franklin, B. Lundback // *Respir. Med.* — 2001. — №95(5). — P. 423-429.
607. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials / A.W.L. Chu, M.M. Wong, D.G. Rayner [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2023. — №152(6). — P. 1470-1492.
608. Sze, E. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma / E. Sze, A. Bhalla, P. Nair // *Allergy*. 2020. — №75. — P. 311–325.
609. T2-“Low” asthma: overview and management strategies / A.M. Fitzpatrick, B.E. Chipps, F. Holguin [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2020. — Vol. 8. — P. 452–63.
610. Targeting Skin Barrier Function in Atopic Dermatitis / E.H. van den Bogaard, P.M. Elias, E. Goleva [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2023. — №11(5). — P. 1335-1346.
611. Tay, T.R. Comorbid "treatable traits" in difficult asthma: Current evidence and clinical evaluation / T.R. Tay, M. Hew // *Allergy*. — 2018. — №73(7). — P. 1369-1382.
612. Test-guided dietary management of eczema in children: A randomized controlled feasibility trial (TEST) / M.J. Ridd, D. Webb, K. Roberts [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. — 2021. — №51(3). — P. 452-462.
613. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma / A. Menzies-Gow, J. Corren, A. Bourdin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2021. — №384(19). — P. 1800-1809.
614. Th2 cytokines augment IL-31/ IL-31RA interactions via STAT6-dependent IL-31RA expression / R. Edukulla, B. Singh, A.G. Jegga [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2015. — №290(21). — P. 13510–13520.
615. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist / M. Romano, Z.S. Arici, D. Piskin, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2022. — №81(7). — P. 907-921.

616. The 22-Item Sinonasal Outcome Test as a Tool for the Assessment of Quality of Life and Symptom Control in Allergic Rhinitis / Q. Husain, L. Hoehle, K. Phillips [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy*. — 2020. — №34(2). — P. 209-216.
617. The association between allergic diseases and cancer: A systematic review of the literature / A.F. Karim, L.E.H. Westenberg, L.E.M. Eurelings [et al.] // *Neth. J. Med.* — 2019. — №77. — P. 42–66.
618. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways / A.S. Paller, J.M. Spergel, P. Mina-Osorio, A.D. Irvine // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2019. — №143(1). — P. 46-55.
619. The Benefit of Complete Response to Treatment in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria-CURE Results / P. Kolkhir, P.A. Lares, P. Salameh [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2023. — №11(2). — P. 610-620.e5.
620. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU / M. Maurer, M. Abuzakouk, F. Bérard [et al.] // *Allergy*. — 2017. — №72(12). — P. 2005-2016.
621. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management / M. Sánchez-Borges, I.J. Ansotegui, I. Baiardini [et al.] // *World. Allergy Organ. J.* — 2021. — №14(6). — P. 100533.
622. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma / K.R. Chapman, F.C. Albers, B. Chipps [et al.] // *Allergy*. — 2019. — №74(9). — P. 1716-1726.
623. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change / R. Ertas, K. Ozyurt, M. Atasoy [et al.] // *Allergy*. — 2018. — № 73(3). — P. 705-712.
624. The Conceptualization and Measurement of Comorbidity: A Review of the Interprofessional Discourse / S.H. Meghani, H.G. Buck, V.V. Dickson [et al.] // *Nurs. Res. Pract.* — 2013. — №2013:192782.
625. The correlation between FeNO and nNO in allergic rhinitis and bronchial asthma / Y. H. Li, C. J. Yu, X. Y. Qian [et al.] // *Medicine*. — 2021. — №100. — P. 27314.
626. The correlation between Th17/Treg immune dysregulation and the disease severity in chronic spontaneous urticaria patients / X. Yang, L. Chen, S. Wang [et al.] // *Immun. Inflamm Dis.* — 2023. — №11(7):e920.
627. The Chronic Angioedema Registry (CARE): Rationale, Methods and Implementation / T. Buttgeriet, F. Aulenbacher, A. Gutsche [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2024. – DOI 10.1111/cea.14527

628. The Crucial Role of IgE as a Predictor of Treatment Response to Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria / M. Maurer, P. Kolkhir, S. Moñino-Romero, M. Metz // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2023. — №11(8). — P. 2390-2391.
629. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use / S.C. Manson, R.E. Brown, A. Cerulli, C.F. Vidaurre // *Respir. Med.* — 2009. — №103(7). — P. 975-994.
630. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - the EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision / M. Magerl, S. Altrichter, E. Borzova [et al.] // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* — 2016. — №71(6). — P. 780–802.
631. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome / D.L. Groll, T. To, C. Bombardier, J.G. Wright // *J. Clin. Epidemiol.* — 2005. — №58(6). — P. 595–602.
632. The Diagnosis and Graded Therapy of Atopic Dermatitis / T. Werfel, N. Schwerk, G. Hansen, A. Kapp // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2014. — № 111. — P. 509–520.
633. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria Allergy / T. 633, W. Aberer, R. Asero, [et al.] // *Cross. Ref. View in Scopus Google Scholar.* — 2018. — №73. — P. 1393-1414.
634. The effectiveness of omalizumab treatment in real-life is lower in patients with chronic urticaria longer than 18 months' evolution and prior immunosuppressive treatment / X. Cubiro, J. Spertino, E. Rozas-Munoz [et al.] // *Actas Dermo-sifiliograficas.* — 2019. — №110(4). — P. 289-296. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.09.009>
635. The Epidemiology and Global Burden of Atopic Dermatitis: A Narrative Review / H.A. Hadi, A.I. Tarmizi, K.A. Khalid [et al.] // *Life (Basel).* — 2021. — №11(9). — P. 936.
636. The global burden of chronic urticaria for the patient and society / M. Gonçalo, A. Giménez-Arnau, M. Al-Ahmad [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2021. — №184(2). — P. 226-236.
637. The global impact of the COVID-19 pandemic on the management and course of chronic urticaria / E. Kocatürk, A. Salman, E. Comert-Ozer [et al.] // *Allergy.* – 2020. – DOI 10.1111/all.14687.
638. The impact of chronic urticaria on the quality of life / B.F. O'Donnell, F. Lawlor, J. Simpson [et al.] // *Br J Dermatol.* — 1997. — №136(2). — P. 197-201.
639. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study / S. Vlamincx, T. Vauterin, P.W. Hellings [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy.* — 2014. — №28. — P. 260–264.
640. The infectious complications of atopic dermatitis / V. Wang, J. Boguniewicz, M. Boguniewicz, P.Y. Ong // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2020. — №126. — P. 3–12.

641. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria / T. Zuberbier, A.H. Abdul Latiff, M. Abuzakouk, [et al.] // *Allergy*. — 2022. — №77. — P. 734–766.
642. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis / A. Otsuka, T. Nomura, P. Rerknimitr [et al.] // *Immunol. Rev.* — 2017. — №278(1). — P. 246–262.
643. The joint association of anxiety, depression and obesity with incident asthma in adults: the HUNT study / B.M. Brumpton, L. Leivseth, P.R. Romundstad [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* — 2013. — №42(5). — P. 1455–1463.
644. The microbiome in patients with atopic dermatitis / A.S. Paller, H.H. Kong, P. Seed [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2019. — №143. — P. 26–35.
645. The overlapping eligibility for biologics in patients with severe asthma and phenotypes / A. Ito, S. Miyoshi, H. Toyota [et al.] // *Alerugi*. — 2022. — № 71(3). — P. 210–220.
646. The predictive utility of the 22-item sino-nasal outcome test (SNOT-22): A scoping review / M. Liu, J. Liu, E.K. Weitzel, P.G. Chen // *Int. Forum Allergy Rhinol.* — 2022. — №12(1). — P. 83–102.
647. The prevalence and clinical characteristics of T2-high and T2-low endotype of severe uncontrolled asthma distinguished by combining popular type-2 biomarkers / K. Oishi, T. Hirano, K. Matsuda [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2019. — № 54. — P. 2749.
648. The prevalence of severe refractory asthma / P.P. Hekking, R.R. Wener, M. Amelink [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2015. — №135. — P. 896–902.
649. The Prevalence of Subtypes of Type 2 Inflammation in an Unselected Population of Patients with Severe Asthma /, L. Frøssing, A. Silberbrandt, A. Von Bülow [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2021. — № 9. — P. 1267–1275.
650. The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves / M. Feld, R. Garcia, J. Buddenkotte, [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2016. — №138. — P. 500–508.e24.
651. The relationship between nasal polyps, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and non-allergic rhinitis / O. Wojas, M. Arcimowicz, K. Furmańczyk [et al.] // *Postepy Dermatol. Alergol.* — 2021. — №38(4). — P. 650–656.
652. The role and relevance of mast cells in urticaria / M.K. Church, P. Kolkhir, M. Metz, M. Maurer // *Immunol. Rev.* — 2018. — №282(1). — P. 232–247.
653. The Role of *Malassezia* spp. in Atopic Dermatitis / M. Glatz, P.P. Bosshard, W. Hoetzenecker, P. Schmid-Grendelmeier // *J. Clin. Med.* — 2015. — №4. — P. 1217–1228.

654. The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia / H. Ortega, G. Chupp, P. Bardin [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2014. — № 44. — P. 239–241.
655. The Role of Surgery in Treating Nasal Obstruction to Control Asthma / P.W. Wu, T.J. Lee, C.H. Wang [et al.] // *J. Asthma Allergy.* — 2020. — №13. — P. 625–632.
656. The roles for innate lymphoid cells in the human immune system / L. Mazzurana, A. Rao, A. Van Acker, J. Mjösberg // *Semin. Immunopathol.* — 2018. — №40(4). — P. 407–419.
657. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness / N. Schoepke, M. Metz, A. Peveling-Oberhag [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2018. — №6(4). — P. 1185–1190.e1.
658. The usage, quality and relevance of information and communications technologies in patients with chronic urticaria: A UCARE study / M. Maurer, K. Weller, M. Magerl [et al.] // *World Allergy Organization Journal.* — 2020. — Vol. 13. — №11. — P. 100475.
659. The XTEND-CIU study: long term use of omalizumab in Chronic Idiopathic Urticaria / M. Maurer, A. Kaplan, K. Rosén [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2017. — №141(3). — P. 1138–1139.
660. Think beyond the Skin: 2014 Canadian Expert Opinion Paper on Treating to Target in Plaque Psoriasis / W. Gulliver, C. Lynde, J.P. Dutz [et al.] // *J. Cutan. Med. Surg.* — 2015. — № 19. — P. 22–27.
661. Thomsen, S.F. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study / S.F. Thomsen, E.C. Pritzler, C.D. Anderson // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2017. — №31. — P. 1048–1055.
662. Thyroid Autoimmunity and Autoimmunity in Chronic Spontaneous Urticaria Linked to Disease Severity, Therapeutic Response, and Time to Remission in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria / K. Chanprapaph, W. Iamsumang, P. Wattanakrai, V. Vachiramon // *Biomed. Res. Int.* — 2018. — №1;2018:9856843.
663. Tokura, Y. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype / Y. Tokura, S. Hayano // *Allergol. Int.* — 2022. — №71(1). — P. 14–24.
664. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab / K. Weller, T. Ohanyan, T. Hawro, [et al.] // *Allergy.* — 2018. — № 73(12). — P. 2406–2408.
665. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: an EAACI position paper / Z. Diamant, S. Vijverberg, K. Alving [et al.] // *Allergy.* — 2019. — №74(10). — P. 1835–1851.
666. Traister, R.S. The morbidity and cost of vocal cord dysfunction misdiagnosed as asthma / R.S. Traister, M.L. Fajt, A.A. Petrov // *Allergy Asthma Proc.* — 2016. — №37(2). — P. 25–31.



667. Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods / C.R. Charman, A.J. Venn, J.C. Ravenscroft, H.C. Williams // *Br. J. Dermatol.* — 2013. — №169(6). — P. 1326-1332.
668. Treatable Traits in Asthma: The Importance of Extrapulmonary Traits-GERD, CRSwNP, Atopic Dermatitis, and Depression/Anxiety / V.M. McDonald, Y. Hamada, A. Agusti, P.G. Gibson // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2024. — №12(4). — P. 824-837.
669. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases / A. Agusti, E. Bel, M. Thomas [et al.] // *Eur Respir. J.* — 2016. — №47(2). — P. 410-419.
670. Treatment of atopic dermatitis with biologic drugs / G. Fabbrocini, M. Napolitano, M. Megna [et al.] // *Dermatol. Ther.* — 2018. — №8. — P. 527–538.
671. Treatment of atopic dermatitis with dupilumab: Experience from a tertiary referral centre / C.M. Olesen, J.G. Holm, L.B. Nørreslet [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2019. — №33. — P. 1562–1568.
672. Treatment of atopic dermatitis with upadacitinib: adcare single center experience./ D.S. Fomina, O.A. Mukhina, V.I. Mikhailova [et al.] // *Frontiers in medicine.* — Vol. 11. — P. 1385720
673. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab / A.P. Kaplan, K. Joseph, R.J. Maykut [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — №122. — P. 569-573.
674. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab / J.E. Lane, J.M. Cheyney, T.N. Lane [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2006. — №54(1). — P. 68-72.
675. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity / J.T. Huang, M. Abrams, B. Tloutan [et al.] // *Pediatrics.* — 2009. — №123. — P. 808–814.
676. Treatment patterns and outcomes in patients with chronic urticaria during pregnancy: Results of PREG-CU, a UCARE study / E. Kocatürk, M. Al-Ahmad, K. Krause [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2023. – Vol. 37, № 2. – P. 356-364.
677. Treat-to-Target in Atopic Dermatitis: An International Consensus on a Set of Core Decision Points for Systemic Therapies / M. De Bruin-Weller, T. Biedermann, R. Bissonnette [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* — 2021. — №101(2):adv00402.
678. Treat-to-target in atopic dermatitis: an international consensus on a set of core decision points for systemic therapies / De Bruin-Weller, M. [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* — 2021. — №101. adv00402.
679. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus / K. Kabashima, T. Matsumura, H. Komazaki [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — №383(2). —P. 141–150.

680. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis / U. Nygaard, M. Hvid, C. Johansen [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2016. — № 30. — P. 1930-1938.
681. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis / E.L. Simpson, T. Bieber, E. Guttman-Yassky [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — №375. — P. 2335-2348.
682. Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs / P. Kolkhir, C.A. Akdis, M. Akdis [et al.] // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2023. — №22(9). — P. 743-767.
683. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases / J. Maspero, Y. Adir, M. Al-Ahmad [et al.] // *ERJ Open Res.* — 2022. — №8(3):00576-2021.
684. Tzur Bitan, D. The association of chronic spontaneous urticaria (CSU) with anxiety and depression: a nationwide cohort study / D. Tzur Bitan, D. Berzin, A. Cohen // *Arch. Dermatol. Res.* — 2021. — №313. — P. 33–39.
685. Ulrik, C. S. Fractional exhaled nitric oxide as a determinant for the clinical course of asthma: a systematic review / C. S. Ulrik, P. Lange, O. Hilberg // *European Clinical Respiratory Journal.* — 2021. — №8(1). — 1891725.
686. Uncontrolled severe T2 asthma: Which biological to choose? A biomarker-based approach / A. López-Viña, R.M. Díaz Campos, A. Trisan Alonso, C. Melero Moreno // *Front. Allergy.* — 2022. — №3:1007593.
687. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches / M. Moyle, F. Cevikbas, J.L. Harden, E. Guttman-Yassky // *Exp. Dermatol.* — 2019. — №28(7). — P.756-768.
688. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2 LEN task force report / M. Maurer, K. Weller, C. Bindslev-Jensen, [et al.] // *Allergy.* — 2011. — №66. — P. 317-330.
689. Update on atopic dermatitis: diagnosis, severity assessment, and treatment selection / A.B. Fishbein, J.I. Silverberg, E.J. Wilson, P.Y. Ong // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2020. — №8(1) — P. 91–101.
690. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis / S. Guillen-Aguinaga, I. Jauregui Presa, E. Aguinaga-Ontoso [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 2016. — № 175(6. — P. 1153-1165.
691. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: the one airway concept revisited / K. Samitas, A. Carter, H.H. Kariyawasam, G. Xanthou // *Allergy.* — 2018. — №73. — P. 993–1002.
692. Urticaria / P. Kolkhir, A.M. Giménez-Arnau, K. Kulthanan [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* — 2022. — №8(1). — P. 61.

693. Urticaria: collegium internationale allergologicum (CIA) update 2020 / M. Maurer, K. Eyerich, S. Eyerich [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2020. — №181(5). — P. 321-333.
694. Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology / E. Netti, C. Foti, M. Ambri, [et al.] // *Clin. Mol. Allergy.* — 2020. — №18. — P. 8.
695. Use of FeNO to predict anti-IL-5 and IL-5R biologics efficacy in a real-world cohort of adults with severe eosinophilic asthma / C. Menigoz, S. Dirou, A. Chambellan [et al.] // *J. Asthma.* — 2023. — №60(6). — P. 1162-1170.
696. Utilization and responsiveness of the asthma control test (ACT) at the initiation of therapy for patients with asthma: a randomized controlled trial / M.S. Al Moamary, A.G. Al-Kordi, M.O. Al Ghobain, H.M. Tamim // *BMC Pulm. Med.* — 2012. — №12. — P. 14.
697. Utilizing predictive inflammatory markers for guiding the use of biologicals in severe asthma / M. Runnstrom, H. Pitner, J. Xu [et al.] // *J. Inflamm. Res.* — 2022. — №15. — P. 241-249.
698. Uysal, P. The relationship between serum TARC, TSLP and POSTN levels and childhood atopic dermatitis / P. Uysal, F. Birtekocak, A.B. Karul // *Clin. Lab.* — 2017. — № 63. — P. 1071-1077.
699. Vakharia, P.P. Adult-Onset Atopic Dermatitis: Characteristics and Management / P.P. Vakharia, J.I. Silverberg // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2019. — №20(6). — P. 771-779.
700. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire / E.F. Juniper, A.S. Buist, F.M. Cox [et al.] // *Chest.* — 1999. — №115(5). — P. 1265-1270.
701. Validation of patient-reported global severity of atopic dermatitis in adults / P.P. Vakharia, R. Chopra, R. Sacotte [et al.] // *Allergy.* — 2018. — №73(2). — P. 451-458.
702. van der Maaten, L. Visualizing Data using t-SNE / L. van der Maaten, G. Hinton // *Journal of Machine Learning Research.* — 2008. — Vol. 9(86). — P. 2579-2605.
703. van Hage, M. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology / M. van Hage, C. Hamsten, R. Valenta // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2017. — №140(4). — P. 974-977.
704. Variability in blood eosinophil counts in patients with eosinophilic asthma / J. Corren, E. Du, A. Gubbi, R. Vanlandingham // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* — 2021. — № 9. — P. 1224-1231.
705. Wedi, B. Ligelizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria / B. Wedi // *Expert. Opin. Biol. Ther.* — 2020. — №20(8). — P. 853-861.
706. Weidinger, S. Atopic dermatitis / S. Weidinger, N. Novak // *Lancet.* — 2016. — №387. — P. 1109-1122.
707. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab / M. Mukherjee, F. Aleman Paramo, M. Kjarsgaard, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2018. — № 197. — P. 38-46.

708. Weller, K. Clinically relevant outcome measures for assessing disease activity, disease control and quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria and recurrent angioedema / K. Weller, T. Zuberbier, M. Maurer // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2015. — №15(3). — P. 220-226.
709. Why a registry of Chronic Urticaria (CURE) is needed / R.M. Gómez, E. Jares, G.W. Canonica [et al.] // *World. Allergy Organ. J.* — 2017. — №10(1). — P. 16.
710. Williamson, S. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks / S. Williamson, J. Merritt, A. De Benedetto // *Br. J. Dermatol.* — 2020. — №182(1). — P. 47-54.
711. Witte, A. Obesity-related asthma: new insights leading to a different approach / A. Witte, Y. Türk, G.J. Braunstahl // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2024. — №30(3). — P. 294-302.
712. World Health Organization. WHO European Regional Obesity Report / Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. — 220 p.
713. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study / W.C. Tan, W.M. Vollmer, B. Lamprecht, [et al.] // *Thorax.* — 2012. — №67. — P. 718-726.
714. Yaghmaie, P. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis / P. Yaghmaie, C.W. Koudelka, E.L. Simpson // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — №131. — P. 428-433.
715. Yew, Y. W. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics / Y. W. Yew, J. P. Thyssen & J. I. Silverberg // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2019. — №80. — P. 390–401.
716. Yosipovitch, G. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis / G. Yosipovitch, Berger T., M. Fassett // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2020. — №34(2). — P. 239–250.
717. Zhang, A. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: A systematic review and metaanalysis / A. Zhang, J.I. Silverberg // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2015. — №72. — P. 606–616.e4.
718. Zhang, M. Decoding IgE Fc receptors / M. Zhang, R.F. Murphy, D.K. Agrawal // *Immunol. Res.* — 2007. — №37. — P. 1–16.
719. Zhu, J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production / J. Zhu // *Cytokine.* — 2015. — №75(1). — P. 14–24.
720. ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma / P. Nair, S. Wenzel, K.F. Rabe [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — №376(25). — P. 2448-2458.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### ПРИЛОЖЕНИЕ А. ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И СХЕМЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ИЗУЧАЕМЫХ НОЗОЛОГИЯХ

Таблица А.1 — Генно-инженерные биологические препараты и схемы их применения при изучаемых нозологиях

|                                                        | Омализумаб (п/к)                                                                          | Меполизумаб (п/к)                                                                              | Реслизумаб (в/в)                                                                                               | Дупилумаб (п/к)                                                                          | Бенрализумаб (п/к)                                                                                    |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Зарегистрирован в РФ более 1 года                      | Да                                                                                        | Да                                                                                             | Да                                                                                                             | Да                                                                                       | Да                                                                                                    |
| Возраст одобрен                                        |                                                                                           |                                                                                                |                                                                                                                |                                                                                          |                                                                                                       |
| При БА                                                 | ≥6 лет                                                                                    | ≥6 лет                                                                                         | ≥18 лет                                                                                                        | ≥12 лет                                                                                  | ≥12 лет                                                                                               |
| При ХСК                                                | ≥12 лет                                                                                   | Н/Д                                                                                            | Н/Д                                                                                                            | Н/Д (самому младшему в рандомизированном плацебо контролируемом исследовании было 6 лет) | Н/Д (в исследовании пациенты старше 18 лет)                                                           |
| При АтД                                                | Н/Д (самому младшему в рандомизированном плацебо контролируемом исследовании было 4 года) | Н/Д (в РКИ пациенты старше 18 лет)                                                             | Н/Д                                                                                                            | ≥6 лет в РФ<br>≥6 месяцев FDA                                                            | Н/Д                                                                                                   |
| Механизм действия                                      | Анти-IgE                                                                                  | Анти-ИЛ-5                                                                                      | Анти-ИЛ-5                                                                                                      | Анти-ИЛ-4/13Ra                                                                           | Анти-IL-5Ra                                                                                           |
| Высокий уровень доказательности измеряемых результатов |                                                                                           |                                                                                                |                                                                                                                |                                                                                          |                                                                                                       |
| При БА                                                 | Снижение обострений, суточная доза ОКС                                                    | Снижение частоты обострений, ежедневной дозы ОКС и использования препаратов неотложной помощи. | Снижение частоты обострений, использования контролируемых и спасательных препаратов, улучшение качества жизни. | Снижение обострений, суточная доза ОКС и улучшение ОФВ1.                                 | Снижение обострений, суточной дозы ОКС и контролирующих препаратов, а также улучшение качества жизни. |

Продолжение Таблицы А.1

|                    |                                                                                                                                                                                |                                                                                                     |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |              |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>При<br/>ХСК</b> | Балл по itch-severity scores (ISS) $\geq 5$ ;<br>Балл по UAS7 $\leq 6$ и<br>Балл по UAS7 = 0 (полный ответ);<br>Изменение балла по DLQI;<br>Изменение балла по CU-Q2oL         | Н/Д                                                                                                 | Н/Д | Балл по itch-severity scores (ISS) $\geq 5$ ;<br>Балл по UAS7 $\leq 6$ и<br>Балл по UAS7 = 0 (полный ответ)                                                                                                                                                                                                                                                                            | Балл по UAS7 |
| <b>При<br/>АтД</b> | Снижение по SCORAD более чем на 50%;<br>Снижение EASI более чем на 75%;<br>Оценка IGA 0/1 (чисто/почти чисто)<br>снижение на $\geq 2$ балла по сравнению с<br>исходным уровнем | Оценка IGA 0/1 (чисто/почти чисто)<br>снижение на $\geq 2$ балла по сравнению с<br>исходным уровнем | Н/Д | Оценка IGA 0/1 (чисто/почти чисто)<br>снижение на $\geq 2$ балла по сравнению с<br>исходным уровнем;<br>EASI 50, EASI 75 и EASI 90 (снижение $\geq$<br>50%, $\geq 75\%$ и $\geq 90\%$ баллов по шкале EASI);<br>Изменение SCORAD, Dermatology Life Quality<br>Index<br>(DLQI) и Patient-Oriented Eczema Measure<br>(POEM) по сравнению с исходным уровнем;<br>Снижение применения тГКС | Н/Д          |

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б. СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО  
ДЕРМАТИТА**

Таблица Б.1 — Сравнение различных биологических препаратов для лечения атопического дерматита

| <b>Переменная</b>    | <b>Дупилумаб</b>                            | <b>Тезепелумаб</b>             | <b>Фезакинумаб</b>                          | <b>Немолизумаб</b> | <b>Тралокинумаб</b>                         | <b>Лебрикизумаб</b>                                                                                                                                                            |
|----------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Статус одобрения FDA | Да                                          | Нет<br>(Испытания<br>фазы III) | Нет (фаза 2а<br>испытания<br>завершена)     | Нет                | Нет (3 фаза<br>клинических<br>исследований) | Нет<br>(клиническое<br>исследование<br>фазы 2b)                                                                                                                                |
| Возраст одобрен      | ≥6 лет                                      | Н/Д                            | Н/Д<br>(исследования<br>≥18 лет)            | Н/Д                | Н/Д                                         | Н/Д                                                                                                                                                                            |
| Механизм действия    | Анти-ИЛ-<br>4/13Ra                          | Анти-TSLP                      | Анти-ИЛ-22                                  | Анти-IL-31Ra       | Анти-ИЛ-13                                  | Анти-ИЛ-13                                                                                                                                                                     |
| Маршрут              | СК                                          | СК                             | IV                                          | СК                 | СК                                          | СК                                                                                                                                                                             |
| Частота              | Каждые 2<br>недели                          | Каждые 2<br>недели             | Каждые 2<br>недели                          | Каждые 4 недели    | Каждые 2 недели                             | Каждые 2–4<br>недели                                                                                                                                                           |
| Доза                 | Нагрузочная<br>доза 600 мг,<br>далее 300 мг | 280 мг                         | Нагрузочная<br>доза 600 мг,<br>далее 300 мг | 60 мг              | 300 мг                                      | 125 мг каждые 4<br>недели (250 мг<br>LD), 250 мг<br>каждые 4 недели<br>(500 мг LD) или<br>250 мг каждые 2<br>недели (500 мг<br>LD на исходном<br>уровне и на<br>второй неделе) |
| Биомаркеры           | Никто                                       | Н/Д                            | Н/Д                                         | Н/Д                | Н/Д                                         | Н/Д                                                                                                                                                                            |

Продолжение Таблицы Б.1

| Стероидосберегающий эффект                                                                 | Н/Д (но добавление TCS приводит к еще большему улучшению) | Н/Д (но добавление TCS приводит к еще большему улучшению)            | Н/Д (В исследовании не упоминалось, разрешено ли продолжать применение топических стероидов) | Н/Д (но добавление TCS приводит к еще большему улучшению) | Да (большинству пациентов к 16-й неделе не потребовались экстренные лекарства, включая топические стероиды)                    | Да (в 3 раза меньше использования, чем в группе плацебо)           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Оценка симптомов и улучшение качества жизни по сравнению с плацебо (статистически значимо) | Да (EASI и степень участия BSA)                           | Да (особенно EASI-50), но это было в дополнение к местным стероидам. | Да (СКОРАД)                                                                                  | Да (ВАШ для зуда)                                         | Да (зуд, нарушение сна, дерматологический индекс качества жизни, EASI, SCORAD и ориентированный на пациента показатель экземы) | Да, но только с дозой 250 мг каждые 2 недели (EASI, IGA и Puritus) |



## ПРИЛОЖЕНИЕ В. СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КРАПИВНИЦЫ

Таблица В.1 — Сравнение различных биологических препаратов для лечения крапивницы

| Переменная                                                                                 | Омализумаб                                                            | Лигелизумаб                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Дупилумаб                                                                                                                                                                                          | Лирентелимаб                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Статус одобрения FDA                                                                       | Одобренный                                                            | Нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Нет (серия случаев, текущие клинические исследования фазы 2a)                                                                                                                                      | Нет (2 фаза клинических исследований)                                                                  |
| Возраст одобрен                                                                            | ≥12 лет                                                               | Н/Д (исследования ≥12 лет)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Н/Д (самому младшему в серии случаев было 18 лет)                                                                                                                                                  | Н/Д (самому младшему в серии случаев было 18 лет)                                                      |
| Механизм действия                                                                          | <p>Анти-IgE</p> <p>– невозможно распознать IgE, связанный с CD23.</p> | <p>Анти-IgE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Более высокая аффинность, чем у омализумаба (~40 раз)</li> <li>- Может распознавать IgE, связанный с CD23</li> <li>- Более эффективно ингибирует активацию тучных клеток и базофилов</li> <li>- Модели на мышах: более эффективно подавляет анафилаксию</li> </ul> | <p>Анти-IL-4/13Ra</p> <p>. В серии случаев оценивалось 6 пациентов, у которых омализумаб оказался неэффективным</p> <p>. Все 5 из 6 (1 не сообщил о статусе крапивницы) ответили на дупилумаб.</p> | <p>Ингибитор сиглек-8</p>                                                                              |
| Маршрут                                                                                    | СК                                                                    | СК                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | СК                                                                                                                                                                                                 | СК                                                                                                     |
| Частота                                                                                    | Каждые 2–4 недели                                                     | Каждые 4 недели                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Каждые 2 недели                                                                                                                                                                                    | Каждые 4 недели                                                                                        |
| Доза                                                                                       | 150-300 мг                                                            | 240 мг                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Нагрузочная доза 600 мг, далее 300 мг                                                                                                                                                              | дозировка мг/кг (в зависимости от веса)                                                                |
| Биомаркеры                                                                                 | Никто                                                                 | Никто                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Никто                                                                                                                                                                                              | Никто                                                                                                  |
| Оценка симптомов и улучшение качества жизни по сравнению с плацебо (статистически значимо) | Да                                                                    | Да (и больше, чем Омализумаб)                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Да                                                                                                                                                                                                 | Да (как у пациентов, ранее не принимавших омализумаб, так и у пациентов, не реагирующих на омализумаб) |

# **ПРИЛОЖЕНИЕ Г. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ БИОПРЕПАРАТЫ**

Таблица Г.1 — Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, получающих биопрепараты

| Показатели                                   | Тип терапии         |                      |                      |                      |                     |
|----------------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
|                                              | Омализумаб          | Дупилумаб            | Бенрализумаб         | Меполизумаб          | Реслизумаб          |
| <b><i>А. Количественные признаки</i></b>     |                     |                      |                      |                      |                     |
| Возраст (ВВР) (лет), Ме [IQR]                | 49 [37; 58]         | 43 [32; 58]          | 51 [42; 58]          | 56 [49; 68]          | 47 [44; 57]         |
| Возраст дебюта БА (симптомы) (лет), Ме [IQR] | 24 [7; 40]          | 24 [7; 38]           | 33 [19; 44]          | 43 [30; 51]          | 30 [24; 40]         |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )                     | 26,19 [22,7; 30,49] | 25,09 [22,16; 29,05] | 28,08 [24,22; 32,05] | 24,84 [22,03; 27,44] | 24,2 [21,73; 28,26] |
| ДлитАстмыДоИницТерап, Ме [IQR]               | 21 [10,5; 31,5]     | 18 [10; 28,25]       | 14 [6; 28]           | 12,5 [6,75; 21,25]   | 19 [10; 26]         |
| Индекс курения, Ме [IQR]                     | 10 [7; 21]          | 7 [2; 16]            | 13 [6; 20]           | 10 [9; 20]           | 14 [4; 25]          |
| Результат ACQ5, Ме [IQR]                     | 2,80 [2,80; 3,60]   | 2,8 [1,58; 3,80]     | 2,40 [1,80; 3,80]    | 3,10 [2,00; 3,8]     | 2,5 [1,55; 4,65]    |
| Результат АСТ, Ме [IQR]                      | 14 [10; 18]         | 15 [11; 19]          | 10 [8; 15]           | 12 [9; 17]           | 14 [12; 20]         |
| SNOT22 изначально, М (SD)                    | 49 (23)             | 55 (21)              | 54 (23)              | 53 (23)              | 59 (21)             |
| Результат AQLQ, М (SD)                       | 4 (1,25)            | 4,2 (1,4)            | 4,16 (1,25)          | 4 (1,4)              | 4,2 (1,4)           |
| Эозинофилы, Ме [IQR]                         | 0,258 [0,11; 0,42]  | 0,5 [0,295; 0,8]     | 0,53 [0,34; 0,75]    | 0,59 [0,338; 0,992]  | 0,6 [0,417; 0,717]  |
| Базофилы, Ме [IQR]                           | 0,06 [0,02; 0,08]   | 0,04 [0,03; 0,06]    | 0,06 [0,04; 0,1]     | 0,05 [0,03; 0,085]   | 0,03 [0,025; 0,05]  |
| tIgE, Ме [IQR]                               | 234 [110,9; 415]    | 322 [95,2; 2000]     | 266,95 [98,9; 715,3] | 202 [91,3; 403,5]    | 86,05 [49; 450]     |
| Тифно, М (SD)                                | 75 (14)             | 76 (15)              | 68 (15)              | 70 (18)              | 75 (10)             |
| ОФВ1 (%), М (SD)                             | 77 (21)             | 80 (20)              | 65 (27)              | 67 (25)              | 86 (18)             |
| ОФВ1 (л), Ме [IQR]                           | 2 [2; 3]            | 3 [2; 4]             | 2 [2; 3]             | 2 [1; 2]             | 3 [2; 3]            |
| FeNO изначально, Ме [IQR]                    | 20 [12; 41]         | 24 [14; 44]          | 17 [12; 49]          | 28 [15; 53]          | 15 [14; 28]         |

Продолжение Таблицы Г.1

| <b>Б. Категориальные признаки</b>           |                  |                |             |             |                |                |
|---------------------------------------------|------------------|----------------|-------------|-------------|----------------|----------------|
| Возрастная группа, абс. (%)                 | <44              | 83<br>(41,7%)  | 74 (52,9%)  | 14 (31,1%)  | 9<br>(16,1%)   | 5<br>(29,4%)   |
|                                             | 44-59            | 70<br>(35,2%)  | 32 (22,9%)  | 20 (44,4%)  | 22<br>(39,3%)  | 8<br>(47,1%)   |
|                                             | >59              | 46<br>(23,1%)  | 34 (24,3%)  | 11 (24,4%)  | 25<br>(44,6%)  | 4<br>(23,5%)   |
| Пол, абс. (%)                               | Женский          | 129<br>(64,8%) | 68 (48,6%)  | 24 (53,3%)  | 39<br>(69,6%)  | 12<br>(70,6%)  |
|                                             | Мужской          | 70<br>(35,2%)  | 72 (51,4%)  | 21 (46,7%)  | 17<br>(30,4%)  | 5<br>(29,4%)   |
| Возраст дебюта бронхиальной астмы, абс. (%) | <40              | 147<br>(73,9%) | 110 (78,6%) | 30 (66,7%)  | 23<br>(41,1%)  | 12<br>(70,6%)  |
|                                             | >40              | 52<br>(26,1%)  | 30 (21,4%)  | 15 (33,3%)  | 33<br>(58,9%)  | 5<br>(29,4%)   |
| ИМТ (интерпретация), абс. (%)               | недостаток массы | 7<br>(3,8%)    | 3 (2,3%)    | 1 (2,7%)    | 1 (1,9%)       | 0 (0,0%)       |
|                                             | нормальный вес   | 70<br>(37,6%)  | 60 (46,9%)  | 11 (29,7%)  | 27<br>(50,9%)  | 11<br>(68,8%)  |
|                                             | избыточный вес   | 59<br>(31,7%)  | 39 (30,5%)  | 12 (32,4%)  | 19<br>(35,8%)  | 1 (6,2%)       |
|                                             | ожирение 1 ст    | 30<br>(16,1%)  | 19 (14,8%)  | 9 (24,3%)   | 5 (9,4%)       | 3<br>(18,8%)   |
|                                             | ожирение 2 ст    | 14<br>(7,5%)   | 4 (3,1%)    | 4 (10,8%)   | 1 (1,9%)       | 1 (6,2%)       |
|                                             | ожирение 3 ст    | 6<br>(3,2%)    | 3 (2,3%)    | 0 (0,0%)    | 0 (0,0%)       | 0 (0,0%)       |
| Атопический дерматит, абс. (%)              | отсутствие       | 195<br>(98,0%) | 78 (55,7%)  | 45 (100,0%) | 56<br>(100,0%) | 17<br>(100,0%) |
|                                             | наличие          | 4<br>(2,0%)    | 62 (44,3%)  | 0 (0,0%)    | 0 (0,0%)       | 0 (0,0%)       |

Продолжение Таблицы Г.1

|                                                     |               |                |                |                |                |                |
|-----------------------------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Атопический марш, абс. (%)                          | отсутствие    | 198<br>(99,5%) | 102<br>(72,9%) | 45<br>(100,0%) | 56<br>(100,0%) | 17<br>(100,0%) |
|                                                     | наличие       | 1 (0,5%)       | 38 (27,1%)     | 0 (0,0%)       | 0 (0,0%)       | 0 (0,0%)       |
| Атопический риноконъюнктивит, абс. (%)              | отсутствие    | 25 (12,6%)     | 49 (35,0%)     | 27 (60,0%)     | 38 (67,9%)     | 14 (82,4%)     |
|                                                     | наличие       | 174<br>(87,4%) | 91 (65,0%)     | 18 (40,0%)     | 18 (32,1%)     | 3 (17,6%)      |
| Полипозный риносинусит, абс. (%)                    | отсутствие    | 141<br>(70,9%) | 62 (44,3%)     | 15 (33,3%)     | 9 (16,1%)      | 1 (5,9%)       |
|                                                     | наличие       | 58 (29,1%)     | 78 (55,7%)     | 30 (66,7%)     | 47 (83,9%)     | 16 (94,1%)     |
| ГЭРБ, абс. (%)                                      | отсутствие    | 173<br>(86,9%) | 123<br>(87,9%) | 38 (84,4%)     | 43 (76,8%)     | 14 (82,4%)     |
|                                                     | наличие       | 26 (13,1%)     | 17 (12,1%)     | 7 (15,6%)      | 13 (23,2%)     | 3 (17,6%)      |
| Хроническая крапивница (сопутствующее), абс. (%)    | отсутствие    | 195<br>(98,0%) | 135<br>(96,4%) | 45<br>(100,0%) | 54 (96,4%)     | 16 (94,1%)     |
|                                                     | наличие       | 4 (2,0%)       | 5 (3,6%)       | 0 (0,0%)       | 2 (3,6%)       | 1 (5,9%)       |
| Ангиоотеки (сопутствующее), абс. (%)                | отсутствие    | 192<br>(96,5%) | 137<br>(97,9%) | 44 (97,8%)     | 55 (98,2%)     | 17<br>(100,0%) |
|                                                     | наличие       | 7 (3,5%)       | 3 (2,1%)       | 1 (2,2%)       | 1 (1,8%)       | 0 (0,0%)       |
| Форма БА, абс. (%)                                  | атопическая   | 156<br>(78,4%) | 67 (47,9%)     | 11 (24,4%)     | 10 (17,9%)     | 1 (5,9%)       |
|                                                     | неатопическая | 8 (4,0%)       | 46 (32,9%)     | 20 (44,4%)     | 35 (62,5%)     | 13 (76,5%)     |
|                                                     | смешанная     | 35 (17,6%)     | 27 (19,3%)     | 14 (31,1%)     | 11 (19,6%)     | 3 (17,6%)      |
| Сенсибилизация к бытовым аллергенам, абс. (%)       | отсутствие    | 57 (28,6%)     | 63 (45,0%)     | 33 (73,3%)     | 48 (85,7%)     | 14 (82,4%)     |
|                                                     | наличие       | 142<br>(71,4%) | 77 (55,0%)     | 12 (26,7%)     | 8 (14,3%)      | 3 (17,6%)      |
| Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам, абс. (%) | отсутствие    | 57 (28,6%)     | 62 (44,3%)     | 32 (71,1%)     | 47 (83,9%)     | 13 (76,5%)     |
|                                                     | наличие       | 142<br>(71,4%) | 78 (55,7%)     | 13 (28,9%)     | 9 (16,1%)      | 4 (23,5%)      |

Продолжение Таблицы Г.1

|                                                                     |              |             |             |             |             |             |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам, абс. (%)                     | отсутствие   | 55 (27,6%)  | 64 (45,7%)  | 31 (68,9%)  | 41 (73,2%)  | 14 (82,4%)  |
|                                                                     | наличие      | 144 (72,4%) | 76 (54,3%)  | 14 (31,1%)  | 15 (26,8%)  | 3 (17,6%)   |
| Сенсибилизация к аллергенам непатогенных плесневых грибов, абс. (%) | отсутствие   | 157 (78,9%) | 104 (74,3%) | 38 (84,4%)  | 51 (91,1%)  | 16 (94,1%)  |
|                                                                     | наличие      | 42 (21,1%)  | 36 (25,7%)  | 7 (15,6%)   | 5 (8,9%)    | 1 (5,9%)    |
| Сенсибилизация к пищевым аллергенам, абс. (%)                       | отсутствие   | 176 (88,4%) | 99 (70,7%)  | 44 (97,8%)  | 53 (94,6%)  | 16 (94,1%)  |
|                                                                     | наличие      | 23 (11,6%)  | 41 (29,3%)  | 1 (2,2%)    | 3 (5,4%)    | 1 (5,9%)    |
| Моносенсибилизация к грибковым аллергенам, абс. (%)                 | отсутствие   | 193 (97,0%) | 139 (99,3%) | 41 (91,1%)  | 54 (96,4%)  | 17 (100,0%) |
|                                                                     | наличие      | 6 (3,0%)    | 1 (0,7%)    | 4 (8,9%)    | 2 (3,6%)    | 0 (0,0%)    |
| Наличие сенсибилизации к 3 и более группам аллергенов , абс. (%)    | отсутствие   | 95 (47,7%)  | 75 (53,6%)  | 37 (82,2%)  | 51 (91,1%)  | 15 (88,2%)  |
|                                                                     | наличие      | 104 (52,3%) | 65 (46,4%)  | 8 (17,8%)   | 5 (8,9%)    | 2 (11,8%)   |
| АСИТ, абс. (%)                                                      | отсутствие   | 182 (91,5%) | 132 (94,3%) | 45 (100,0%) | 56 (100,0%) | 17 (100,0%) |
|                                                                     | наличие      | 17 (8,5%)   | 8 (5,7%)    | 0 (0,0%)    | 0 (0,0%)    | 0 (0,0%)    |
| Непереносимость НПВП, абс. (%)                                      | отсутствие   | 156 (78,4%) | 94 (67,1%)  | 30 (66,7%)  | 35 (62,5%)  | 5 (29,4%)   |
|                                                                     | наличие      | 43 (21,6%)  | 46 (32,9%)  | 15 (33,3%)  | 21 (37,5%)  | 12 (70,6%)  |
|                                                                     |              |             |             |             |             |             |
| Количество полипэктомий (2 и более), абс. (%)                       | отсутствие   | 42 (72,4%)  | 42 (53,8%)  | 18 (60,0%)  | 28 (59,6%)  | 5 (31,2%)   |
|                                                                     | наличие      | 16 (27,6%)  | 36 (46,2%)  | 12 (40,0%)  | 19 (40,4%)  | 11 (68,8%)  |
|                                                                     |              |             |             |             |             |             |
| Курение, абс. (%)                                                   | отсутствие   | 153 (76,9%) | 105 (75,0%) | 29 (64,4%)  | 43 (76,8%)  | 13 (76,5%)  |
|                                                                     | наличие      | 46 (23,1%)  | 35 (25,0%)  | 16 (35,6%)  | 13 (23,2%)  | 4 (23,5%)   |
| Тип пищевой аллергии, абс. (%)                                      | перекрестная | 14 (87,5%)  | 29 (61,7%)  | 0 (nan%)    | 0 (0,0%)    | 0 (nan%)    |
|                                                                     | истинная     | 2 (12,5%)   | 18 (38,3%)  | 0 (nan%)    | 2 (100,0%)  | 0 (nan%)    |

Продолжение Таблицы Г.1

|                                              |             |             |              |             |             |             |
|----------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| Эозинофилы инициально (кат), абс. (%)        | <0,15       | 55 (28,5%)  | 12 (8,7%)    | 4 (8,9%)    | 6 (10,7%)   | 0 (0,0%)    |
|                                              | 0,15-0,29   | 53 (27,5%)  | 23 (16,7%)   | 5 (11,1%)   | 3 (5,4%)    | 1 (5,9%)    |
|                                              | 0,3-0,49    | 43 (22,3%)  | 31 (22,5%)   | 11 (24,4%)  | 13 (23,2%)  | 6 (35,3%)   |
|                                              | 0,5 и более | 42 (21,8%)  | 72 (52,2%)   | 25 (55,6%)  | 34 (60,7%)  | 10 (58,8%)  |
| Базофилы менее $10 \times 10^9$ , абс. (%)   | нет         | 7 (15,9%)   | 1 (3,7%)     | 3 (33,3%)   | 4 (25,0%)   | 0 (0,0%)    |
|                                              | да          | 37 (84,1%)  | 26 (96,3%)   | 6 (66,7%)   | 12 (75,0%)  | 7 (100,0%)  |
| Сердечно-сосудистые заболевания, абс. (%)    | отсутствие  | 128 (64,3%) | 107 (76,4%)  | 27 (60,0%)  | 35 (62,5%)  | 14 (82,4%)  |
|                                              | наличие     | 71 (35,7%)  | 33 (23,6%)   | 18 (40,0%)  | 21 (37,5%)  | 3 (17,6%)   |
| Онкологические заболевания, абс. (%)         | отсутствие  | 196 (98,5%) | 140 (100,0%) | 44 (97,8%)  | 53 (94,6%)  | 17 (100,0%) |
|                                              | наличие     | 3 (1,5%)    | 0 (0,0%)     | 1 (2,2%)    | 3 (5,4%)    | 0 (0,0%)    |
| Сахарный диабет, абс. (%)                    | отсутствие  | 188 (94,5%) | 135 (96,4%)  | 42 (93,3%)  | 51 (91,1%)  | 16 (94,1%)  |
|                                              | наличие     | 11 (5,5%)   | 5 (3,6%)     | 3 (6,7%)    | 5 (8,9%)    | 1 (5,9%)    |
| Поражение почек, абс. (%)                    | отсутствие  | 196 (98,5%) | 139 (99,3%)  | 44 (97,8%)  | 56 (100,0%) | 17 (100,0%) |
|                                              | наличие     | 3 (1,5%)    | 1 (0,7%)     | 1 (2,2%)    | 0 (0,0%)    | 0 (0,0%)    |
| Бронхоэктазы, абс. (%)                       | отсутствие  | 195 (98,0%) | 140 (100,0%) | 45 (100,0%) | 49 (87,5%)  | 16 (94,1%)  |
|                                              | наличие     | 4 (2,0%)    | 0 (0,0%)     | 0 (0,0%)    | 7 (12,5%)   | 1 (5,9%)    |
| Ожирение, абс. (%)                           | отсутствие  | 147 (73,9%) | 111 (79,3%)  | 30 (66,7%)  | 49 (87,5%)  | 13 (76,5%)  |
|                                              | наличие     | 52 (26,1%)  | 29 (20,7%)   | 15 (33,3%)  | 7 (12,5%)   | 4 (23,5%)   |
| Обострения в год инициации терапии, абс. (%) | отсутствие  | 97 (48,7%)  | 96 (68,6%)   | 26 (57,8%)  | 27 (48,2%)  | 9 (52,9%)   |
|                                              | наличие     | 102 (51,3%) | 44 (31,4%)   | 19 (42,2%)  | 29 (51,8%)  | 8 (47,1%)   |
| Е2, абс. (%)                                 | отсутствие  | 192 (97,5%) | 125 (91,2%)  | 41 (91,1%)  | 50 (90,9%)  | 15 (88,2%)  |
|                                              | наличие     | 5 (2,5%)    | 12 (8,8%)    | 4 (8,9%)    | 5 (9,1%)    | 2 (11,8%)   |
| ОФВ1 (%) (кат), абс. (%)                     | 85 и более  | 76 (38,6%)  | 60 (43,8%)   | 10 (22,2%)  | 11 (20,0%)  | 10 (58,8%)  |
|                                              | 60-84       | 81 (41,1%)  | 52 (38,0%)   | 15 (33,3%)  | 21 (38,2%)  | 6 (35,3%)   |
|                                              | менее 60    | 40 (20,3%)  | 25 (18,2%)   | 20 (44,4%)  | 23 (41,8%)  | 1 (5,9%)    |