

Эффективность дупилумаба в реальной практике лечения тяжелых форм бронхиальной астмы и атопического дерматита

Д.С. Фомина^{1,2}, С.В. Федосенко³, Е.Н. Бобрикова¹, А.А. Чернов^{✉1,4}, О.А. Мухина¹, М.С. Лебедкина¹, А.В. Караулов², А.Ю. Нуртазина^{1,2}, М.А. Лысенко^{1,5}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В настоящее время для лечения среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита (АД) и бронхиальной астмы (БА) может быть рекомендовано применение дупилумаба – полностью человеческого моноклонального антитела, направленного против общей α -субъединицы рецепторов интерлейкина (ИЛ)-4 и блокирующего передачу сигналов как от ИЛ-4, так и от ИЛ-13.

Цель. Выполнить сравнительную оценку эффективности поддерживающей терапии дупилумабом у больных тяжелой астмой в качестве основной причины назначения генно-инженерных биологических препаратов, а также у пациентов с тяжелой БА в сочетании с АД тяжелого течения, для которых оба заболевания стали причиной назначения таргетной терапии.

Материалы и методы. На базе профильного референсного центра аллергологии и иммунологии выполнено 6-месячное ретроспективное сравнительное исследование с участием 115 взрослых пациентов обоего пола, проходивших лечение дупилумабом по поводу неконтролируемой тяжелой БА в качестве основного показания для инициации таргетной терапии (группа БА; $n=65$) или в связи с сочетанием тяжелой неконтролируемой астмы и тяжелой формы АД (БААД; $n=50$). Пациенты получали дупилумаб в виде подкожных инъекций на протяжении 6 мес. Первое введение осуществлялось в дозе 600 мг однократно и далее по 300 мг каждые 2 нед. Оценка эффективности терапии дупилумабом через 6 мес лечения в обеих группах включала достижение контроля астмы (АСТ, АСQ5), улучшение функции внешнего дыхания, снижение риска обострений и потребности в применении системных глюкокортикостероидов (СКС), улучшение качества жизни (AQLQ), влияние на активность биомаркеров (FeNO, содержание эозинофилов в крови) и течение коморбидных патологий, включая улучшение течения АД (SCORAD, EASI) и полипозного риносинусита (SNOT-22).

Результаты и заключение. На фоне применения дупилумаба у значительной доли пациентов независимо от наличия или отсутствия других Т2-ассоциированных заболеваний, таких как, например, АД или полипозный риносинусит, продемонстрировано улучшение течения астмы уже в первые 6 мес лечения дупилумабом по всем рекомендованным доменам оценки ответа на таргетную терапию – улучшение контроля астмы и функции внешнего дыхания, снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений, связанных с применением СКС и/или госпитализацией, положительное влияние на качество жизни и течение коморбидных заболеваний, а также совокупное снижение потребности в применении СКС.

Ключевые слова: тяжелая астма, Т2-астма, атопический дерматит, дупилумаб, таргетная терапия, биологическая терапия

Для цитирования: Фомина Д.С., Федосенко С.В., Бобрикова Е.Н., Чернов А.А., Мухина О.А., Лебедкина М.С., Караулов А.В., Нуртазина А.Ю., Лысенко М.А. Эффективность дупилумаба в реальной практике лечения тяжелых форм бронхиальной астмы и атопического дерматита. Терапевтический архив. 2023;95(7):568–573. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202309

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Чернов Антон Александрович – врач-терапевт отд. клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ №52», мл. науч. сотр. НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sbornaya1.med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X

✉Anton A. Chernov. E-mail: sbornaya1.med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц., рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52», доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5083-6637

Daria S. Fomina. ORCID: 0000-0002-5083-6637

Федосенко Сергей Вячеславович – д-р мед. наук, проф. каф. общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-6655-3300

Sergey V. Fedosenko. ORCID: 0000-0001-6655-3300

Бобрикова Елена Николаевна – зав. консультативно-диагностическим отд-нием Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-6534-5902

Elena N. Bobrikova. ORCID: 0000-0002-6534-5902

Мухина Ольга Алексеевна – врач – аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отд-ния Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-3794-4991

Olga A. Mukhina. ORCID: 0000-0002-3794-4991

Лебедкина Марина Сергеевна – врач – аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отд-ния Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-9545-4720

Marina S. Lebedkina. ORCID: 0000-0002-9545-4720

Efficacy of dupilumab in real practice in the treatment of severe forms of asthma and atopic dermatitis (comparative retrospective study)

Daria S. Fomina^{1,2}, Sergey V. Fedosenko³, Elena N. Bobrikova¹, Anton A. Chernov^{2,4}, Olga A. Mukhina¹, Marina S. Lebedkina¹, Alexander V. Karaulov², Asel Yu. Nurtazina^{1,2}, Mariana A. Lysenko^{1,5}

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Dupilumab, a fully human monoclonal antibody directed against the common α -subunit of interleukin (IL)-4 receptors and blocking signaling from both IL-4 and IL-13, may be recommended for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis (AD) and bronchial asthma (BA).

Aim. To perform a comparative assessment of the effectiveness of maintenance therapy with dupilumab in patients with severe BA as the main indication for genetically engineered biological drugs and in patients with severe asthma with concomitant severe AD as the indication for targeted therapy.

Materials and methods. A 6-month retrospective comparative study was performed at the specialized reference center for allergology and immunology. The study included 115 adult patients of both sexes treated with dupilumab for uncontrolled severe asthma as the main indication for targeted therapy (BA group; $n=65$) or for a combination of severe uncontrolled asthma and severe AD (BAAD; $n=50$). Dupilumab was administered subcutaneously for 6 months. The first dose was 600 mg once and then 300 mg Q2W. Evaluation of the effectiveness of dupilumab therapy at 6 months of treatment in both groups included achieving asthma control (ACT, ACQ5), improving pulmonary function test, reducing the risk of exacerbations and the need for systemic glucocorticosteroids (SGCS), improving quality of life (AQLQ), change of biomarkers (FeNO, eosinophil count) and the course of comorbid diseases, including improvement in the AD (SCORAD, EASI) and rhinosinusitis polyposa (SNOT-22).

Results and conclusion. During dupilumab therapy, in a significant proportion of patients, regardless of the presence or absence of other T2-associated diseases (e.g., AD or rhinosinusitis polyposa), an improvement in asthma was demonstrated as early as in the first 6 months of treatment with dupilumab in all recommended domains for assessing the response to targeted therapy: improving asthma control and respiratory function, reducing the frequency of moderate and severe exacerbations associated with the use of SGCS and/or hospitalization, a positive effect on the quality of life and the comorbid diseases, as well as a cumulative reduction in the need for SGCS.

Keywords: severe asthma, T2-asthma, atopic dermatitis, dupilumab, targeted therapy, biological therapy

For citation: Fomina DS, Fedosenko SV, Bobrikova EN, Chernov AA, Mukhina OA, Lebedkina MS, Karaulov AV, Nurtazina AY, Lysenko MA. Efficacy of dupilumab in real practice in the treatment of severe forms of asthma and atopic dermatitis (comparative retrospective study). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(7):568–573. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202309

Введение

В настоящее время для лечения среднетяжелых и тяжелых форм атопического дерматита (АД) и бронхиальной астмы (БА) может быть рекомендовано применение дупилумаба – полностью человеческого моноклонального антитела, направленного против общей α -субъединицы рецепторов интерлейкина (ИЛ)-4 и блокирующего передачу сигналов как от ИЛ-4, так и от ИЛ-13 [1].

Целью исследования стала сравнительная оценка эффективности поддерживающей терапии дупилумабом у больных тяжелой астмой в качестве основной причины назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а также у пациентов с тяжелой БА в сочетании с

АД тяжелого течения, для которых оба заболевания стали причиной назначения таргетной терапии.

Материалы и методы

На базе Московского городского референсного центра аллергологии и иммунологии выполнено ретроспективное сравнительное исследование с участием 115 взрослых пациентов обоего пола, проходивших лечение дупилумабом по поводу неконтролируемой тяжелой БА в качестве основного показания для инициации таргетной терапии (группа БА; $n=65$) или в связи с сочетанием тяжелой неконтролируемой астмы и тяжелого АД (группа БААД; $n=50$).

Информация об авторах / Information about the authors

Карaulов Александр Викторович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. иммунопатологии Института молекулярной медицины, зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1930-5424

Нуртазина Асель Юсуповна – врач – аллерголог-иммунолог ГБУЗ «ГКБ №52», ассистент каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2337-3307

Лысенко Марьяна Анатольевна – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ «ГКБ №52», проф. каф. общей терапии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6010-7975

Alexander V. Karaulov. ORCID: 0000-0002-1930-5424

Asel Yu. Nurtazina. ORCID: 0000-0002-2337-3307

Mariana A. Lysenko. ORCID: 0000-0001-6010-7975

В исследование включены пациенты из Регистра биологической терапии по профилю аллергологии-иммунологии, получавшие дупилумаб в качестве первого ГИБП на протяжении ≥ 6 мес от момента его инициации. Все пациенты имели плохо контролируемую тяжелую астму (тест по контролю астмы – Asthma Control Test – АСТ <20 баллов, вопросник контроля астмы – Asthma Control Questionnaire – АСQ5 $>1,5$ балла) на фоне применения средних/высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с одним или несколькими препаратами базисной терапии, в том числе с зависимостью от применения системных глюкокортикостероидов (СКС) $>50\%$ времени в году; с ≥ 2 эпизодами обострения БА за предшествующие 12 мес; с признаками Т2-воспаления (эозинофилы крови ≥ 150 кл/мкл, и/или эозинофилы мокроты $\geq 2\%$, и/или оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) ≥ 20 ppb, и/или наличие клинически значимой алергосенсибилизации – АС), или на момент инициации таргетной терапии находились на регулярном применении СКС.

В группу БААД включались пациенты с БА и сочетанным тяжелым АД (с анамнезом в течение ≥ 1 года, недостаточно контролируемым стандартными поддерживающими препаратами и/или системной терапией циклоспорином А) и требующие назначения ГИБП по двум причинам.

Пациенты получали дупилумаб в виде подкожных инъекций в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Дупиксент [2]. В обеих группах первое введение осуществлялось в дозе 600 мг однократно и далее по 300 мг каждые 2 нед.

Оценка эффективности терапии дупилумабом через 6 мес лечения осуществлялась на основании достижения контроля БА (АСQ5, АСТ); улучшения функции внешнего дыхания (ФВД); снижения риска обострений БА и потребности в СКС; улучшения качества жизни (вопросник качества жизни у больных астмой – Asthma Questionnaire of Life Quality – AQLQ); влияния на активность биомаркеров Т2-воспаления (FeNO, эозинофилы крови); влияния на течение АД (индекс оценки АД – SCORing Atopic Dermatitis – SCORAD и шкала оценки распространенности и индекса тяжести экземы – Eczema Area and Severity Index – EASI) и полипозного риносинусита – ПРС (тест оценки синоназальных исходов – Sino-Nasal Outcome Test – SNOT-22).

Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе IBM SPSS Statistics V-23. Данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха. Сравнение количественных и качественных показателей независимых выборок проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни и χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование включены 115 пациентов (50 пациентов – в группе БААД и 65 больных – в группе БА). Группа БА представлена пациентами более старшего возраста – 53,0 (42,0–63,0) года против 30,5 (22,0–41,5) года в группе БААД ($p < 0,001$).

Пациенты в группе БААД отличались значительно более высоким уровнем общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови – 2000 (1030–3000) МЕ/мл против 116 (50,38–258) МЕ/мл в группе БА; $p < 0,001$, – а также у них чаще выявлялась сенсибилизация к основным классам аллергенов (табл. 1).

Серологически АС подтверждена у 46,2% пациентов в группе БА и у 98% больных в группе БААД. При этом доля

Таблица 1. Характер подтвержденной АС, непереносимость НПВП и других лекарственных средств

Table 1. Nature of confirmed allergosynthesis, intolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other drugs

Характеристики	Группа БА	Группа БААД	P_{1-2}
Бытовая АС	21/65 (32,3%)	47/50 (94,0%)	$<0,001$
Эпидермальная АС	17/65 (26,2%)	47/50 (94,0%)	$<0,001$
Пыльцевая АС	17/65 (26,2%)	43/50 (86,0%)	$<0,001$
АС к аллергенам непатогенных плесневых грибов	2/65 (3,1%)	26/50 (52,0%)	$<0,001$
АС к пищевым аллергенам	1/65 (1,5%)	31/50 (62,0%)	$<0,001$
Пищевая аллергия:	40/115 (34,8%)	2/65 (3,1%)	$<0,001$
• Истинная пищевая аллергия	0	15/38 (39,5%)	0,261
• Перекрестная пищевая аллергия	2/2 (100,0%)	23/38 (60,5%)	0,261
Непереносимость НПВП	37/65 (56,9%)	2/50 (4,0%)	$<0,001$
Непереносимость других лекарственных средств	18/65 (27,7%)	20/50 (40,0%)	0,23

Таблица 2. Значимые коморбидные заболевания, ассоциированные с БА и АД

Table 2. Significant comorbid diseases associated with bronchial asthma and atopic dermatitis

Коморбидная патология	Группа БА	Группа БААД	P_{1-2}
Хроническая крапивница	4/65 (6,2%)	2/50 (4,0%)	0,69
Аллергический ринит	25/65 (38,5%)	49/50 (98,0%)	$<0,001$
Аллергический риноконъюнктивит	20/65 (30,8%)	48/50 (96,0%)	$<0,001$
ПРС	62/65 (95,4%)	4/50 (8,0%)	$<0,001$
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	7/65 (10,8%)	4/50 (8,0%)	0,75
Ангиоотек	1/65 (1,5%)	1/50 (2,0%)	$>0,9$
Бронхоэктазы	5/65 (7,7%)	0	0,045
Ожирение	18/65 (27,7%)	4/50 (8,0%)	0,009

пациентов с поливалентной АС (≥ 2 класса аллергенов) составила 29,2% в группе БА и 96% в группе БААД; $p < 0,001$ (рис. 1).

В группе БА в 14,2 раза чаще встречалась непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) по сравнению с больными из группы БААД (см. табл. 1).

Пациенты обеих групп характеризовались наличием значимых коморбидных заболеваний (табл. 2).

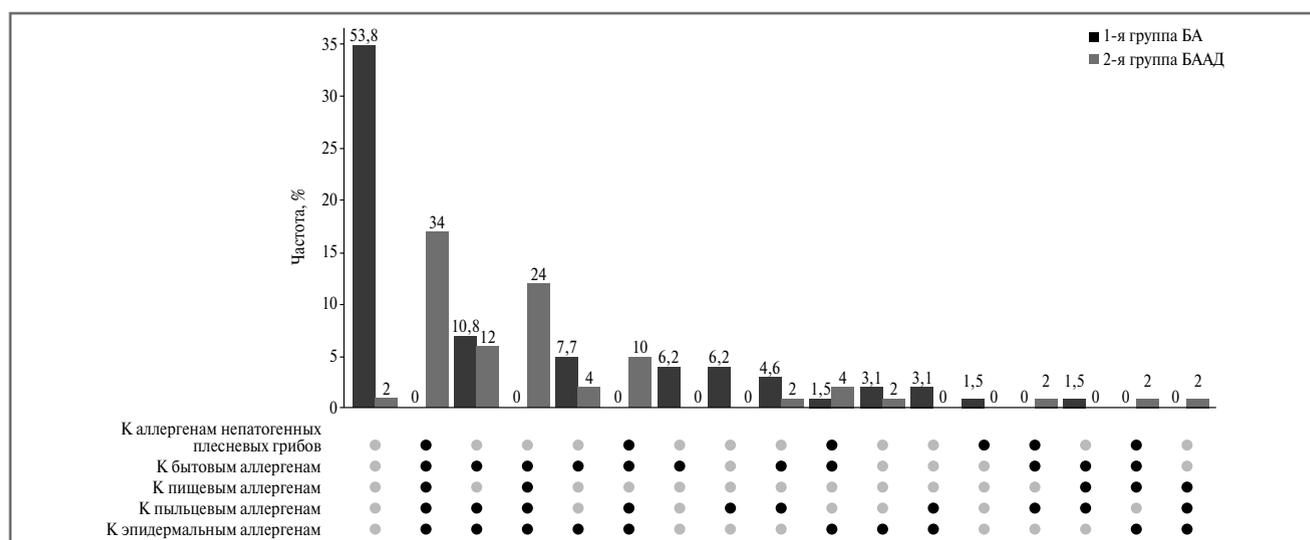


Рис. 1. Частота распространённости сенсibilизации к основным классам аллергенов у пациентов в группах БА и БААД. *Примечание.* Черные точки напротив наименования группы аллергенов означают наличие соответствующей АС.

Fig. 1. Incidence of sensitization to the main classes of allergens in patients in the groups "bronchial asthma" and "bronchial asthma and atopic dermatitis".

В группе БА отмечен высокий уровень коморбидности по ПРС (95,4%), а среднее число предшествующих хирургических вмешательств по поводу ПРС составило $2,8 \pm 3,7$ [медиана 1,0 (1,0-3,8)].

У больных БА и АД значимость аллергии в качестве драйвера тяжести в суммарном бремени коморбидных Т2-ассоциированных заболеваний подчеркнута также более частой встречаемостью аллергического ринита/риноконъюнктивита, поливалентным характером АС (у 96% больных) с чувствительностью нередко к ≥ 4 классам аллергенов (58% пациентов), склонностью к гиперпродукции IgE (в 17 раз выше, чем в группе БА), более молодым возрастом пациентов. Напротив, в группе БА преобладали пациенты более старшего возраста, со склонностью к избыточной массе тела и нередко наличием ожирения, а также характеризующиеся в 14 раз более частой встречаемостью НПВП-непереносимости (у 56% пациентов против 4% в группе БААД), наличием назальных полипов (в 95,4% случаев) и бронхоэктазов (7,7% случаев).

Достижение контроля БА. В исследовании E. Harvey и соавт. (2020 г.) критерием «супер-ответа» на терапию ГИБП стало значение АСQ5 < 1 балла, а достижение положительного результата регистрировалось при уменьшении АСQ5 на $\geq 0,5$ балла от исходного значения [2]. K. Eger и соавт. (2021 г.) в качестве одного из критериев «супер-ответа» использовали уровень АСQ5 < 1,5 балла [3], A. Menzies-Gow и соавт. (2022 г.) отдельно выделяли пациентов с достигнутым значением АСQ6 $\leq 0,75$ балла [4], а E. Atayik и соавт. (2022 г.) ориентировались на прирост АСТ на ≥ 6 баллов от исходного значения [5].

В выполненном нами исследовании на момент инициации биологической терапии пациенты в группах БА и БААД характеризовались неконтролируемым течением астмы (табл. 3).

Из табл. 3 очевидно, что через 6 мес лечения дупилумабом в обеих группах зафиксировано сопоставимое и значительное улучшение результатов АСТ и АСQ5 с достижением уровня хорошо контролируемой астмы по АСТ (≥ 20 баллов) и отсутствия неконтролируемой астмы по АСQ5 (< 1,5 балла).

Важно отметить, что 37% больных в группе БА и 47% пациентов в группе БААД продемонстрировали прирост АСТ

на ≥ 6 баллов ($p=0,39$) – так называемые «супер-ответчики» согласно E. Atayik и соавт. (2022 г.) [5]. Аналогичным образом у 63% пациентов из группы БА и у 46% пациентов из группы БААД зафиксировано снижение результата АСQ5 на $\geq 0,5$ балла ($p=0,29$), что указывает на значимое улучшение контроля над БА – «ответчики» согласно E. Harvey и соавт. (2020 г.) [2].

Улучшение ФВД. В различных исследованиях эффективность влияния таргетных препаратов на ФВД оценивалась по увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (пре-ОФВ₁), л, на $\geq 20\%$, а в абсолютных величинах – на $\geq 0,1$ л [4] и $\geq 0,5$ л [6] от исходного значения.

В нашем исследовании в обеих группах через 6 мес лечения наблюдалось сопоставимое и статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение медианы пре-ОФВ₁ в % от должного значения с 79 (60–91) до 87 (69,8–101,3)% в группе БА и с 84 (71–98) до 93 (71,3–96,3)% в группе БААД. При этом 42% больных в группе БА и 50% пациентов в группе БААД достигли увеличения показателя пре-ОФВ₁ как минимум на 100 мл ($p=0,48$); а 12% больных БА и 19% пациентов с БА и АД продемонстрировали увеличение значения пре-ОФВ₁ на ≥ 500 мл ($p=0,39$) и $\geq 20\%$ ($p=0,41$) от исходного уровня. Доля пациентов с уровнем пре-ОФВ₁ $\geq 80\%$ от должного через 6 мес терапии увеличилась в 1,3 раза, составив 64% в группе БА и 73% в группе БААД.

Уменьшение риска обострений БА и снижение потребности в применении СКС. В настоящее время снижение частоты и отсутствие тяжелых обострений астмы рассматривается в качестве критически важных исходов – целей лечения ГИБП [7]. В выполненном нами исследовании за 6 мес терапии дупилумабом обострения астмы зафиксированы у 13,8% пациентов в группе БА и 18% больных в группе БААД ($p=0,59$). Подавляющему числу пациентов в обеих группах (95% в группе БА и 94% в группе БААД) удалось избежать обострений, требующих увеличения/добавления СКС ($p=0,74$). При этом только для 1 (2%) больного из группы БА и 3 (6%) пациентов из группы БААД обострение астмы привело к госпитализации ($p=0,2$).

До назначения терапии дупилумабом 5 пациентов в группе БА и 3 пациента в группе БААД получали СКС

Таблица 3. Достижение контроля БА по данным вопросников ACQ5 и АСТ
Table 3. Achieving bronchial asthma control according to ACQ5 and АСТ questionnaires

Параметры эффективности	Группа БА (n=65)			Группа БААД (n=50)			P ₁₋₂
	¹ исходно	² через 6 мес	p _{БА}	¹ исходно	² через 6 мес	p _{БААД}	
АСТ, баллы	14 (11–19)	21 (16–22)	<0,001	16 (12–21)	21 (18–24)	<0,001	¹ 0,039 ² 0,238
Пациенты с АСТ≥20 баллов	18%	51%	<0,001	20%	70%	<0,001	¹ 0,835 ² 0,111
ACQ5, баллы	2,8 (1,6–3,7)	1,4 (0,75–2,65)	<0,001	2,6 (0,65–3,4)	1,4 (0–2,9)	<0,001	¹ 0,9 ² 0,482
Пациенты с ACQ5<1,5 балла	22%	53%	0,003	24%	54%	0,038	¹ 0,823 ² 0,975
Пациенты с ACQ5<0,75 балла	11%	23%	0,123	20%	31%	0,405	¹ 0,189 ² 0,608

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: ¹p исходно группа БА vs исходно группа БААД, ²p через 6 мес группа БА vs через 6 мес группа БААД.

Таблица 4. Оценка биомаркеров Т2-воспаления
Table 4. Evaluation of biomarkers T2-inflammation

Параметры эффективности	Группа БА (n=65)			Группа БААД (n=50)			P ₁₋₂
	исходно	через 6 мес	p _{БА}	исходно	через 6 мес	p _{БААД}	
FeNO, ppb	27 (16–51)	16 (12–21)	0,007	22 (11–40)	13 (6–33)	0,008	¹ 0,259 ² 0,602
Пациенты с FeNO<50 ppb	74%	100%	0,016	81%	92%	0,682	¹ 0,448 ² 0,213
Пациенты с FeNO<25 ppb	47%	83%	0,007	56%	70%	0,233	¹ 0,448 ² 0,576
Эозинофилы крови, кл/мкл	460 (260–700)	290 (180–800)	0,867	680 (390–1180)	350 (300–760)	0,06	¹ 0,009 ² 0,334

(преднизолон) на регулярной основе. Спустя 6 мес терапии ГИБП 3 пациента в группе БА и все пациенты из группы БААД отказались от регулярного приема преднизолона.

Улучшение качества жизни. Одной из ключевых целей применения ГИБП у больных тяжелой астмой является обеспечение лучшего качества жизни, недоступного пациентам при неконтролируемом течении заболевания несмотря на применение максимальной оптимизированной стандартной базисной терапии [8].

В выполненном нами исследовании исходно значение AQLQ в группе БА [3,8 (3,1-4,9) балл] было ниже, чем в группе БААД: 4,7 (3,3-5,6) баллов, p=0,042). Через полгода на дупилумабе в группе БА отмечено статистически значимое увеличение показателя AQLQ до 5 (4,4-6,2) баллов, p<0,001.

При использовании вопросника AQLQ субъективно ощутимому улучшению качества жизни соответствует увеличение результата на ≥0,5 балла [7]. По истечении полугода терапии дупилумабом 31% пациентов из группы БА и 11% пациентов из группы БААД достигли заданного критерия, продемонстрировав значимое улучшение качества жизни, связанного со здоровьем.

Влияние на активность биомаркеров Т2-воспаления. Снижение активности провоспалительных биомаркеров (уровень FeNO, эозинофилы крови и мокроты, уровень общего IgE) на фоне таргетной терапии не является приоритетной целью назначения ГИБП, однако может быть рассмотрено в качестве одного из опорных критериев оценки патогенетической эффективности ГИБП [7].

Исходно 53% больных в группе БА и 44% в группе БААД отличались содержанием оксида азота в выдыхаемом воздухе ≥25 ppb. У 26% пациентов в группе БА и у 19% больных из группы БААД зарегистрирован уровень FeNO≥50 ppb. Через 6 мес лечения дупилумабом сопоставимое и статистически значимое уменьшение уровня FeNO зарегистрировано в обеих группах. Так, 100% пациентов в группе БА и 92% больных в группе БААД отличались значением показателя FeNO<50 ppb, а 83 и 70% больных соответственно отличались уровнем FeNO<25 ppb (табл. 4).

На момент инициации терапии дупилумабом группа БААД отличалась более выраженной эозинофилией периферической крови: 680 (390–1180) кл/мкл против 460 (260–700 кл/мкл) в группе БА (p=0,009). Известно, что одной из особенностей механизма действия дупилумаба в связи с блокадой эффектов ИЛ-4 и ИЛ-13 является задержка и накопление эозинофилов в кровеносном русле, что может выражаться в увеличении выраженности эозинофилии крови у ряда пациентов [9]. По результатам нашего исследования терапия дупилумабом не привела к увеличению медианы числа эозинофилов крови ни в одной из групп сравнения (см. табл. 4).

Влияние анти-ИЛ-4/13R терапии на коморбидную патологию. Известно, что лечение дупилумабом сопровождается выраженным уменьшением тяжести АД по индексу EASI уже на 16-й неделе лечения, ранним (уже на 2-й неделе использования) уменьшением выраженности зуда [10]. В нашем исследовании в группе БААД отмечено статистически

значимое ($p < 0,001$) уменьшение тяжести АД со снижением индексов SCORAD в 1,86 раза – с 78 (63–88) до 42 (33–61) баллов – и EASI в 3,5 раза: с 42 (28–57) до 12 (8–24) баллов.

В группе БА у подавляющего числа пациентов (95,4%) на момент инициации таргетной терапии зарегистрировано наличие ПРС. Исходный индекс по вопроснику качества жизни при риносинуситах SNOT-22 в группе БА составил 58 (43–70) баллов, что указывает на наличие выраженного снижения качества жизни в связи с ПРС. Через 6 мес терапии дупилумабом результат по SNOT-22 снизился почти в 2 раза до 30 (18–46) баллов ($p < 0,0001$).

Заключение

В выполненном исследовании у значительной доли пациентов независимо от наличия или отсутствия других Т2-ассоциированных заболеваний (включая АД и ПРС) продемонстрировано улучшение течения астмы уже в первые 6 мес лечения дупилумабом по всем доменам оценки ответа на таргетную терапию – улучшение контроля астмы и ФВД, снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений, связанных с применением СКС и/или госпитализацией, положительное влияние на качество жизни и течение коморбидных заболеваний, а также снижение потребности в применении СКС.

Информация о раскрытии потенциального конфликта интересов: Д.С. Фомина, С.В. Федосенко и Е.Н. Бобрикова сообщили об оказании оплаченных научно-консультативных услуг для компании «Санофи». Исследование выполнено без сторонней финансовой поддержки.

Information on the disclosure of potential conflict of interest: Daria S. Fomina, Sergey V. Fedosenko, Elena N. Bobrikova reported on the provision of paid scientific advisory services for the company Sanofi. The study was carried out without external financial support.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. В исследовании использовался метод аллергодиагностики с микрочипами за счет гранта Российского научного фонда №23-75-30016, <https://rscf.ru/project/23-75-30016/>

Funding source. The study used the method of allergy and microchip with a grant from the Russian Scientific Fund №23-75-30016, <https://rscf.ru/project/23-75-30016/>

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АД – атопический дерматит
 АС – аллергосенсибилизация
 БА – бронхиальная астма
 ГИБП – генно-инженерный биологический препарат
 ИЛ – интерлейкин
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 пре-ОФV₁ – пре-объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ПРС – полипозный риносинусит
 СКС – системные глюкокортикостероиды

ФВД – функция внешнего дыхания
 ACQ5 (Asthma Control Questionnaire) – вопросник контроля астмы
 ACT (Asthma Control Test) – тест по контролю астмы
 AQLQ (Asthma Questionnaire of Life Quality) – вопросник качества жизни у больных астмой
 FeNO – оксид азота в выдыхаемом воздухе
 IgE – иммуноглобулин E
 SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) – тест оценки сино-назальных исходов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486-96. DOI:10.1056/NEJMoa1804092
2. Harvey ES, Langton D, Katelaris C, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1902420. DOI:10.1183/13993003.02420-2019
3. Eger K, Kroes JA, Ten Brinke A, Bel EH. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1194-200. DOI:10.1016/j.jaip.2020.10.010
4. Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB, et al. Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab. *Adv Ther.* 2022;39(5):2065-84. DOI:10.1007/s12325-022-02098-1
5. Atayık E, Aytakin G. A Single Center Experience of Super-Responders Among Severe Asthma Patients Receiving Treatment with Mepolizumab. *Turk Thorax J.* 2022;23(5):348-54. DOI:10.5152/TurkThoraxJ.2022.22023
6. Calzetta L, Rogliani P. Letter to the Editor Regarding "Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab". *Adv Ther.* 2022;39(8):3857-61. DOI:10.1007/s12325-022-02213-2
7. Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. An evaluation of an asthma quality of life questionnaire as a measure of change in adults with asthma. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(10):1103-11. DOI:10.1016/0895-4356(93)90109-e
8. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021;76(1):14-44. DOI:10.1111/all.14425
9. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:2475-85. DOI:10.1056/NEJMoa1804093
10. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. 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). *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083-101. DOI:10.1111/bjd.16156

Статья поступила в редакцию /
 The article received: 28.06.2023

